

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. Juli 2002 (04.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/051805 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 209/08,  
A61K 31/404, A61P 5/14, C07D 403/12, 417/12, 405/12

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14752

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. Dezember 2001 (14.12.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 65 433.9 27. Dezember 2000 (27.12.2000) DE  
101 30 830.2 27. Juni 2001 (27.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HANING, Helmut** [DE/US]; 33 Norwood Avenue, Milford, CT 06460 (US). **WOLTERING, Michael** [DE/DE]; Kleine Klotzbahn 21, 42105 Wuppertal (DE). **SCHMIDT, Gunter** [DE/DE]; Pahlkestrasse 63, 42115 Wuppertal (DE). **BISCHOFF, Hilmar** [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE). **KRETSCHMER, Axel** [DE/DE]; Am Acker 23, 42113 Wuppertal (DE). **VÖHRINGER, Verena** [DE/DE]; Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE). **FAESTE, Christiane** [DE/DE]; Zwirnerweg 15, 42781 Haan (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopfbogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AS LIGANDS OF THYROID RECEPTORS

(54) Bezeichnung: INDOL-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel indole derivatives, to a method for the production of said derivatives and to the use thereof in medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Indolderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

### Indol-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Indolderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

5

In der EP-A-580 550 werden Oxamsäure-Derivate beschrieben, die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen. Als pharmakologische Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbesondere von LDL-Cholesterol hervorgehoben. Cholesterol-senkende Wirkungen werden auch in der EP-A-188 351 beschrieben für bestimmte Diphenylether mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen, die sich in ihrer chemischen Struktur eindeutig von den erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden.

10

WO 00/51971 offenbart Oxamsäure-Derivate mit Indol-Partialstruktur als Thyroid-Rezeptorliganden zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

15

Weitere Indole, die in 5-Position über ein Brückenglied mit einem substituierten Phenylring verbunden sind, sind bekannt (WO 94/14770; EP-A-674 619 A1 oder WO 94/26737). Für diese 5-substituierten Indole sind keine Thyroid-Hormon-artigen Eigenschaften beschrieben.

20

WO 99/50268 offenbart substituierte Indolalkancarbonsäuren, die sich für die Behandlung chronischer durch Diabetes mellitus verursachter Komplikationen eignen.

25

WO 95/20588 offenbart Indolderivate mit Wirkung als 5-HT<sub>1</sub>-Agonisten.

WO 98/11895 offenbart die Verwendung von 5-HT<sub>1</sub>-Agonisten zur Behandlung von Migräne; als geeignete Wirkstoffe werden auch Indolderivate angegeben. In WO 98/06402 wird für dieselben Strukturen die Verwendung zur Behandlung von Erkältung oder Rhinitis beschrieben.

30

EP-A-639 573 offenbart benzokondensierte 5-Ringheterocyclen sowie ihre Verwendung in Medikamenten und Diagnostika. Die offenbarten Verbindungen sind Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Exchanger).

- 5 US-A-5 468 899 betrifft bicyclische Arylverbindungen mit selektiven Eigenschaften als  $\text{LTB}_4$ -Antagonisten.

EP-A-377 450 offenbart substituierte Indol-, Benzofuran- und Benzothiophen-Derivate mit Wirkung als 5-Lipoxygenase-Inhibitoren.

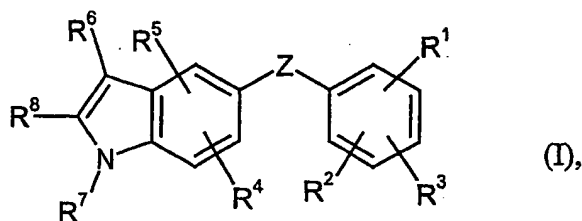
10

JP-A-07145 147 offenbart von der Benzoesäure abgeleitete Testosteron-5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, die zur Behandlung von Prostatakrebs und bestimmten Haar- ausfallerkrankungen eingesetzt werden können.

- 15 In der GB-A-2 253 848 werden im Phenylteil di-ortho-substituierte Phenyl-Indol-Ether mit herbizider Wirkung beschrieben, die als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden können. Thyromimetische Wirkungen sind für diese ortho-substituierten Indole bisher nicht bekannt geworden.

- 20 Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit verbesserten, insbesondere pharmazeutischen Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



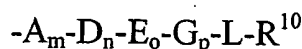
25

in welcher

Z für O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub> oder für NR<sup>9</sup> steht, worin R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

5 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

10 R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15 A für O, S, NR<sup>11</sup> oder für die Gruppe -(CR<sup>12</sup>=CR<sup>13</sup>)- steht, worin R<sup>11</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, und R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bedeuten,

20 D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein kann,

25

E und L unabhängig voneinander für eine C(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe stehen,

30 G für NR<sup>14</sup>, worin R<sup>14</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, oder für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

Alkoxy, Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino oder Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen,  
mit der Maßgabe, dass

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR<sup>11</sup> und E und L jeweils für eine C=O-Gruppe stehen, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

R<sup>10</sup> für OR<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls durch R<sup>20</sup> substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R<sup>21</sup>, -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

$R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}$  und  $R^{28}$   
 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff,  
 Phenyl, Benzyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl stehen,  
 5 die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
 verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  $(C_1-$   
 $C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy-  
 carbonylamino,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder  
 10 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes  
 Phenyl substituiert sind,

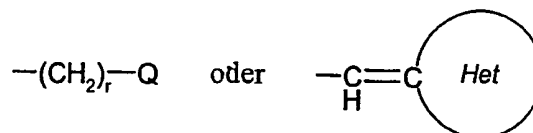
oder die Gruppe



15  $R^{29}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

oder

20  $R^3$  für eine Gruppe der Formel



steht, worin

25 Q für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten, partiell ungesättigten oder  
 aromatischen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschie-  
 denen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der

seinerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

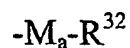
5            r        für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

und

10            der Ring *Het* einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, der gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

15            R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder den Rest der Formel NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> stehen, wobei R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> die für R<sup>15</sup> angegebene Bedeutung haben und unabhängig voneinander mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20            R<sup>6</sup>        für Wasserstoff, Halogen oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin

25            M        für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylen-  
gruppe steht,

a        für die Zahl 0 oder 1 steht,

30            und

$R^{32}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{10}$  hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

5  $R^7$  für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abgespalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

und

10  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^6$  hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze,

15 vorzugsweise die Verbindungen, die im Phenyl-Teil tri-, insbesondere tetra-substituiert, und bevorzugt in 1-, 2-, 4- und 6-Position substituiert sind und einen Substituenten in 3-Position im Indolring besitzen,

20 eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

Als Heterocyclen in der Definition von  $R^6$ ,  $R^8$  bzw.  $R^{10}$  seien vorzugsweise genannt:

25 Ein 5- bis 10-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl,  
30 Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxa-



zoyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl.

5 Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl und Thienyl.

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: 10 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

15 Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit vorzugsweise 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

20 Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25 Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

30

Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 5 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloyloxy und n-Hexanoyloxy.

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Monoacylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

Alkoxycarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxycarbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino und t-Butoxycarbonylamino.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumar-

säure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

- 5 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin,
- 10 Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

- Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als "Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Derivate der Verbindungen
- 20 der allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch weniger aktiv oder auch inaktiv sein können, jedoch nach Applikation unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

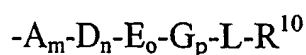
- 25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

Z für O, S oder CH<sub>2</sub> steht,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel



steht, worin

A für O, S, NR<sup>11</sup> oder für die Gruppe -(CR<sup>12</sup>=CR<sup>13</sup>)- steht, worin R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet, und R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methoxy bedeuten,

D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino oder Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acylamino substituiert sein kann,

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe steht,

G für eine NH-Gruppe oder für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Chlor, Amino, Methylamino oder Acetylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

5 und

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR<sup>11</sup> und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

10 und

R<sup>10</sup> für OR<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls durch R<sup>20</sup> substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R<sup>21</sup>, -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

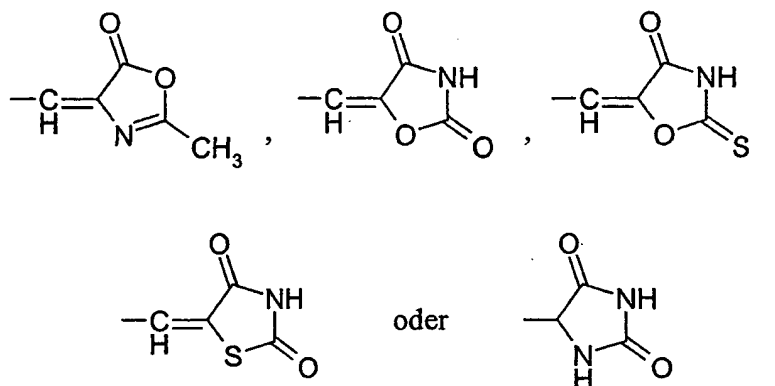
R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder

gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes  
Phenyl substituiert sind,

oder

5

$R^3$  für eine Gruppe der Formel



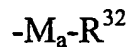
steht,

10

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder  
( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl stehen,

$R^6$  für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel

15



steht, worin

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methy-  
lengruppe steht,

20

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

5  $R^{32}$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino,  $NR^{18}R^{19}$ , Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-  
10  $R^{21}$ , -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

15  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  und  $R^{28}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls  
20 durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

$R^7$  für Wasserstoff steht,

25 und

$R^8$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^6$  hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

30 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.



Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5

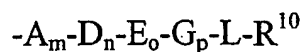
Z für O oder CH<sub>2</sub> steht,

10

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

15

R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel



steht, worin

20

A für O, S oder NH steht,

D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

25

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe steht,

G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylengruppe steht,

30

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

5 für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

10 für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

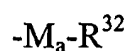
15  $R^{10}$  für  $OR^{15}$ ,  $NR^{16}R^{17}$ ,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino,  $NR^{18}R^{19}$ ,  
20 Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, gegebenenfalls durch  $R^{20}$  substituiertes  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,  $-O-C(O)-R^{21}$ ,  $-C(O)-OR^{22}$ ,  $-C(O)-NR^{23}R^{24}$ ,  $-SO_2-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NH-C(O)-R^{27}$  und  $-NH-C(O)-OR^{28}$  substituiert sind, wobei

25  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  und  $R^{28}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  
30  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy-carbonylamino,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder

gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes  
Phenyl substituiert sind,

5  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor  
oder Methyl stehen,

$R^6$  für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel



10 steht, worin

M für eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

15

und

20  $R^{32}$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl,  
Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste  
gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substi-  
tuenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy,  
Cyano, Nitro, Amino,  $NR^{18}R^{19}$ , Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-$   
 $C_4)$ -Alkoxy,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $-O-C(O)-R^{21}$ ,  $-C(O)-OR^{22}$ ,  
 $-C(O)-NR^{23}R^{24}$ ,  $-SO_2-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NH-C(O)-R^{27}$  und  $-NH-C(O)-OR^{28}$   
25 substituiert sind, wobei

30  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  und  $R^{28}$  gleich oder  
verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,  
 $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits  
gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,  
durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -

Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl-amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

5

R<sup>7</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R<sup>21</sup>, -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

15

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

20

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

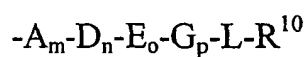
30

in welcher

Z für O steht,

5  $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , Vinyl oder  $(C_3-C_5)$ -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

10  $R^3$  für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15 A für O, S oder NH steht,

D für eine Methylen- oder Ethylengruppe steht, die ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

20

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder  $SO_2$ -Gruppe steht,

25 G für eine NH-Gruppe oder für eine Ethylengruppe steht,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

30 für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe  $(m+n+o+p)$  ungleich der Zahl 0 ist,

und

5 für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

10 R<sup>10</sup> für OR<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, wobei R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder Phenyl substituiert sind,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl stehen,

20 R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylmethyl, Phenyl, Benzyl, Pyridazinonylmethyl, Phenylsulfonyl oder Pyridylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Carboxyl oder Methoxycarbonyl substituiert sind,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff steht,

30 R<sup>8</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substi-

tuenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sind,

5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

10 Z für  $\text{CH}_2$  oder insbesondere für Sauerstoff steht,

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom,  $\text{CF}_3$ , Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

15

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  unabhängig voneinander für Methyl, Fluor oder Chlor oder insbesondere für Wasserstoff stehen,

und

20

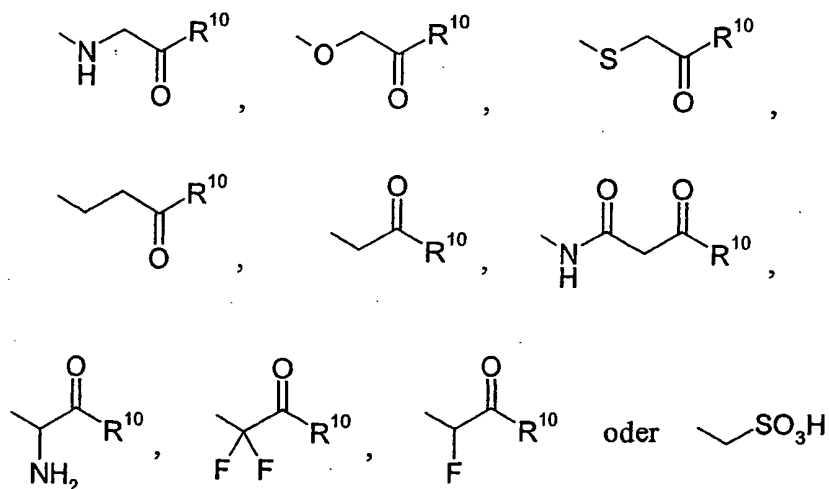
$\text{R}^7$  für Wasserstoff steht.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend  
25 für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.  
30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher Z für Sauerstoff steht.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel



10 steht, die sich in para-Position zur Brückenbindung befindet und worin R<sup>10</sup> für Hydroxy steht oder der Rest -C(O)-R<sup>10</sup> die angegebenen Bedeutungen von R<sup>10</sup> für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure -C(O)-OH oder deren Salze abgebaut werden kann.

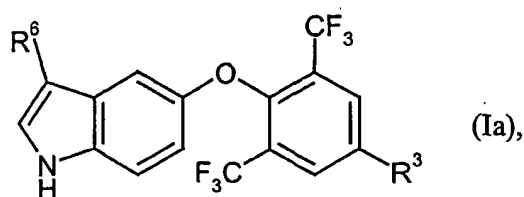
15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> für Wasserstoff stehen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beide in ortho-Position zu Z angeordnet sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen.

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia)





in welcher

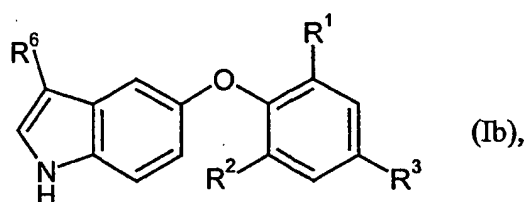
$R^3$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  $-\text{CHF}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$  oder  $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,

und

$R^6$  für geradkettiges oder verzweigtes  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkyl

steht.

Ganz besonders bevorzugt sind gleichfalls Verbindungen der Formel (Ib)



in welcher

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

$R^3$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$  steht, worin

$R^{10}$  für Hydroxy steht oder der Rest  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$  die oben angegebenen Bedeutungen von  $R^{10}$  für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure  $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$  oder deren Salze abgebaut werden kann,

und

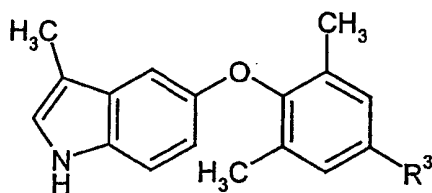
$R^6$  für geradkettiges oder verzweigtes ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl

5

steht.

Beispielhaft und vorzugsweise seien die nachfolgenden Einzelverbindungen genannt:

- 10 Verbindungen der Formel 1; in der  $R^3$  die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat (\* bedeutet in der Tabelle die Verknüpfungsstelle):



1

15

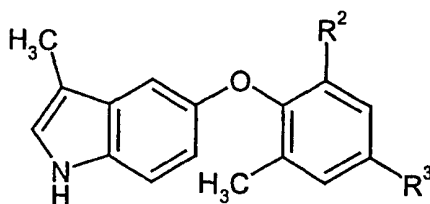
**Tabelle 1**

$R^3$	$R^3$	$R^3$	$R^3$

R <sup>3</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>3</sup>

- 27 -

Einzelverbindungen der Formel 2, in denen  $R^3$  jeweils die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat und  $R^2$  an Stelle von Methyl aus der Formel 1 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 35 jeweils die in der Tabelle 2 angegebenen Bedeutungen für  $R^2$  hat:



5

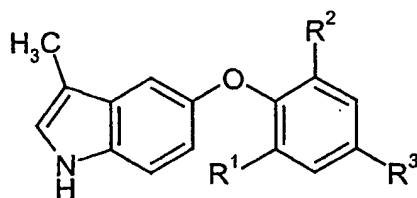
2

**Tabelle 2**

$R^2$	$R^2$	$R^2$	$R^2$
H	F	Cl	Br
I	*-CH <sub>3</sub>	*-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	*-Cyclopropyl
*-CH=CH <sub>2</sub>	*-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	*-CF <sub>3</sub>	*-CF <sub>2</sub> H
*-CFH <sub>2</sub>	CN		

10

Einzelverbindungen der Formel 3, in denen  $R^2$  und  $R^3$  jeweils die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Bedeutungen haben und  $R^1$  an Stelle von Methyl aus der Formel 2 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 490 jeweils die in der Tabelle 3 angegebenen Bedeutungen für  $R^1$  hat:

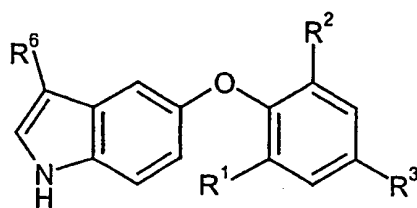


3

**Tabelle 3**

$R^1$	$R^1$	$R^1$	$R^1$
H	F	Cl	Br
I	*-CH <sub>3</sub>	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-Cyclopropyl
*-CH=CH <sub>2</sub>	*-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	*-CF <sub>3</sub>	*-CF <sub>2</sub> H
*-CFH <sub>2</sub>	CN		

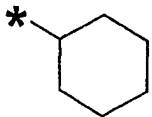

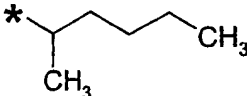
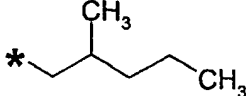
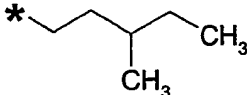
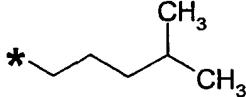
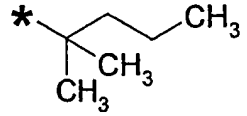
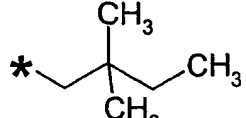
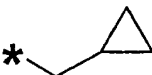
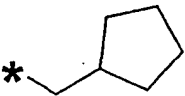
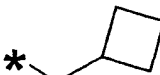
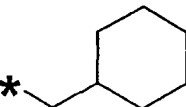
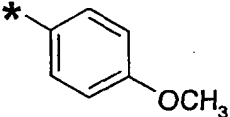
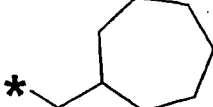
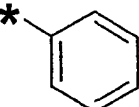
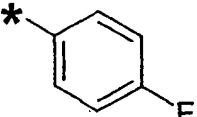
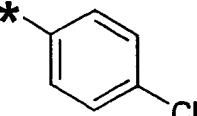
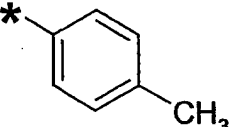
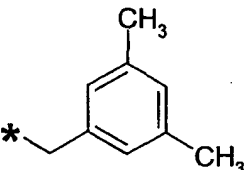
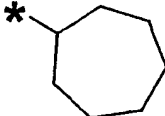
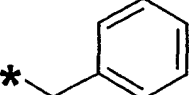
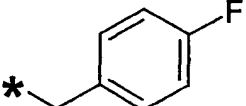
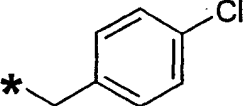
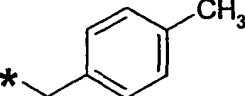
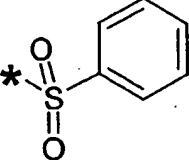
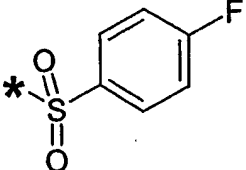
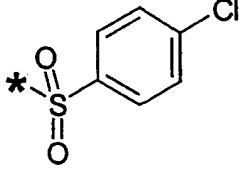
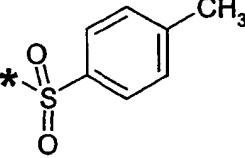
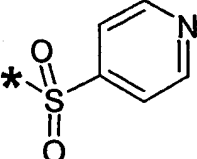
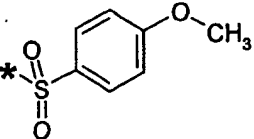
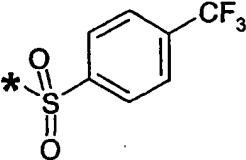
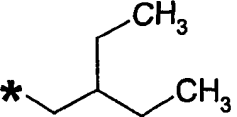
Einzelverbindungen der Formel 4, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  jeweils die in Tabellen 1, 2 und 3 angegebenen Bedeutungen haben und  $R^6$  an Stelle von Methyl aus der Formel 3 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 6860 jeweils die in der Tabelle 4 angegebenen Bedeutungen für  $R^6$  hat:



4

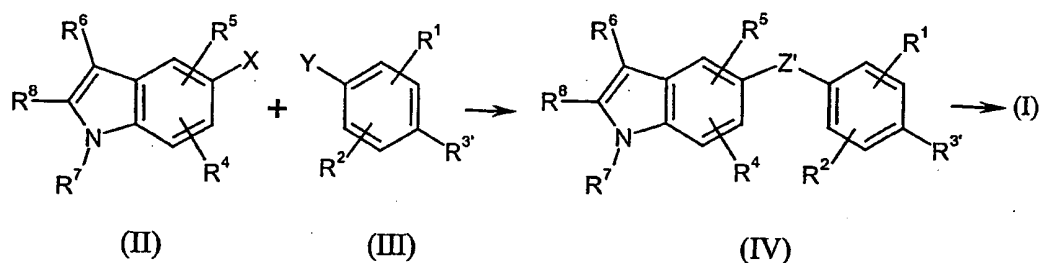
**Tabelle 4**

R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>
H	F	Cl	Br
I	*-CH <sub>3</sub>	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
*-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	*-CF <sub>3</sub>
*-CF <sub>2</sub> H	*-CFH <sub>2</sub>	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
*-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>
			
			
			
			
			
			
			
			

R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man reaktive Indol-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)



wobei die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

R<sup>3'</sup> die für R<sup>3</sup> angegebene Bedeutung hat oder für NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-PG, OH, O-PG, SH, S-PG, oder für eine Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl-Gruppe steht,

wobei PG für eine Schutzgruppe (Protective Group) steht,

X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B. X ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten reagiert und vice versa,



Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für  $\text{>CH-OH}$  oder  $\text{>C=O}$  steht,

5 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd-, Rh- und/oder Cu-Verbindungen genannt.

10

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen X bzw. Y seien genannt: Halogen, Hydroxy,  $\text{CH}_2\text{Br}$ , Mercapto, Amino, CHO, Li, Magnesium-, Zinn- oder Boderivate.

15

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Indole der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. Ozaki et al., Heterocycles 51, 727-731 (1999); Harvey et al., J. Chem. Soc., 473 (1959); Quadbeck et al., Hoppe-Seyler's Z. Physiolog. Chem. 297, 229 (1954); Chen et al., J. Org. Chem. 59, 3738 (1994); Synthesis, 480 (1988); J. prakt. Chem. 340, 608 (1998)].

20

Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formel (III) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. van de Bunt, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 48, 131 (1929); Valkanas, J. Chem. Soc., 5554 (1963)].

25

Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (II) mit (III) verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

30

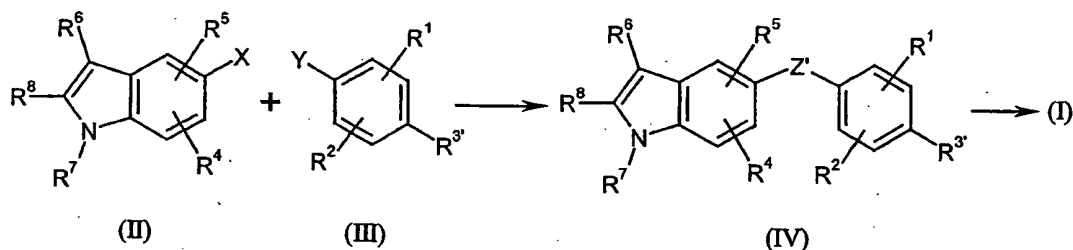
Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von  $-100^\circ\text{C}$  bis  $200^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-78^\circ\text{C}$  und  $150^\circ\text{C}$  in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt

werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), *N*-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Dichlormethan etc.

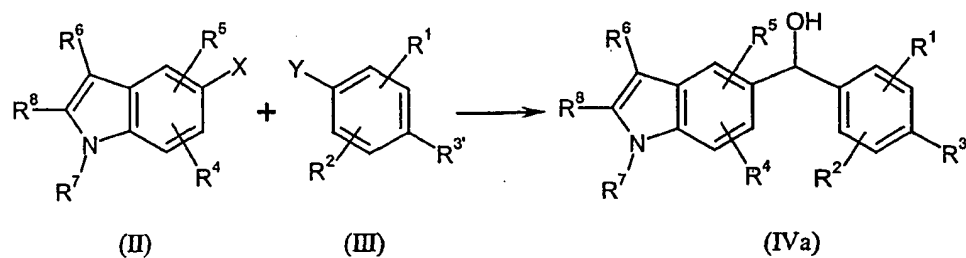
- 5 Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (II) und (III) auch Zwischenprodukte der Formel (IV) entstehen, in denen z.B. der Substituent  $R^{3'}$  für eine Nitro-, Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder Alkoxycarbonyl-Gruppe steht oder  $Z'$  für eine CHOH- oder C(O)-Gruppe steht, die dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen nach üblichen Methoden zu Verbindungen der Formel (I) weiter umgesetzt werden.
- 10

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

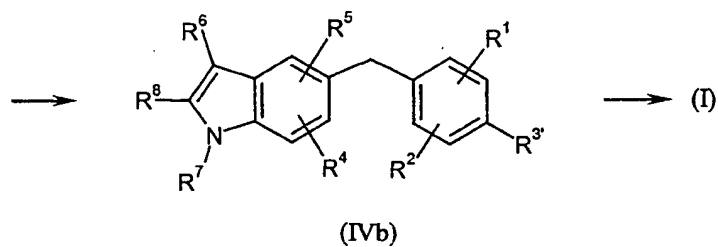
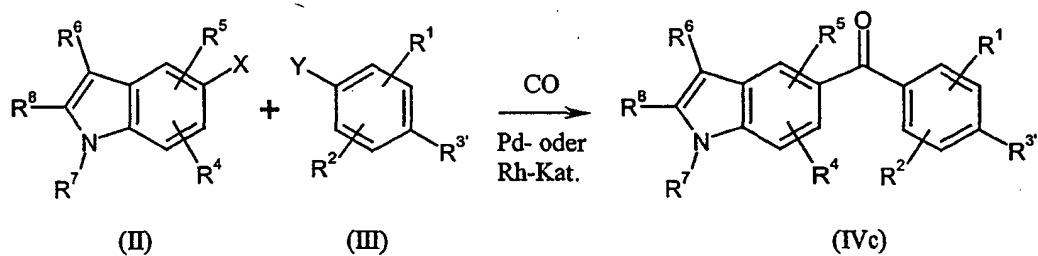
15 Verfahrensvariante (A)



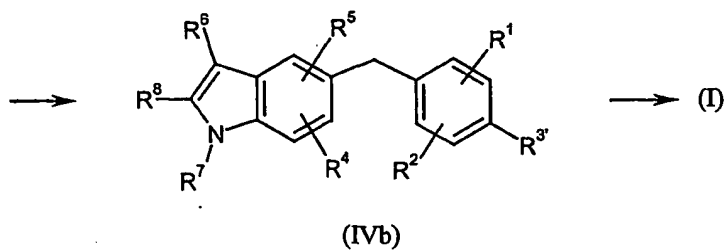
$X = \text{F, Cl, Br, I, B(OH)}_2$ ;  $Y = \text{OH, SH, NH}_2$   
 bzw.  $X = \text{OH, SH, NH}_2$ ;  $Y = \text{F, Cl, Br, I, B(OH)}_2$

Verfahrensvariante (B)

$X = \text{CHO}$ ;  $Y = \text{Li, MgCl, MgBr}$   
 bzw.  $X = \text{Li, MgCl, MgBr}$ ;  $Y = \text{CHO}$

5 Verfahrensvariante (C)

$X$  bzw.  $Y = \text{Halogen}$



Je nach Bedeutung der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen Bedeutungsumfang zu variieren.

- 5 Unter Schutzgruppen (Protective Groups; PG) werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs-, Zwischen- und/oder Endprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino-, Mercapto- oder Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten  
10 Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente zur Behandlung von Menschen und Säugetieren, wie insbesodnere  
15 Hunde und Katzen, einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolämie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch  
20 Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) und Herzinsuffizienz behandeln und eine postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

- Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.  
25

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Schmerzzuständen und Migräne, zur neuronalen Reparatur (Remyelinisierung) sowie zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.

5 Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung von Diabetes einsetzen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen  
10 Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in-vitro durch  
15 den im folgenden beschriebenen T3-Promoter-Assay-Zelltest prüfen:

Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2-Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon-regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt  
20 vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem Thyroidhormon - responsiven Element (TRE), das aus zwei invertierten Palindromen von je 12 Bp und einem 8 Bp-Spacer besteht.

Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal  
25 Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine [N-(Tris-(hydroxymethyl)-methyl)-glycin], Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren (L-Ala, L-Asn, L-Asp, L-Pro, L-Ser, L-Glu, Gly), Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und  
30 Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten

getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen Puffers (Fa. Promega) lysiert und sofort luminometrisch gemessen. Die EC<sub>50</sub>-Werte jeder Verbindung werden berechnet. Repräsentative Ergebnisse für die  
5 erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle 5 wiedergegeben:

**Tabelle 5**

Beispiel-Nr.	EC <sub>50</sub> [nM]
5	22
6	8
11	0,5
15	4
16	21

10

Auch in den im Folgenden beschriebenen Tests zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen:

15

Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, eingeteilt. Während des gesamten  
20 Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen beispielsweise in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation

der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

- 5 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins
- 10 erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).

- 15 Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.
- 20

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

- 25 Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

- Am Versuchsende werden die Tiere gewogen und nach der Blutentnahme getötet.
- 30 Zur Überprüfung auf potentielle cardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Substanz Einfluss werden die Herzen entnommen und gewogen. Ein Effekt auf das Herz-

Kreislaufsystem kann durch eine signifikante Zunahme des Herzgewichtes festgestellt werden. Als weiterer Parameter für die Substanzwirkung kann eine Körpergewichtsänderung herangezogen werden.

- 5 In analoger Weise können z.B. NMRI-Mäuse, ob,ob-Mäuse, Wistar-Ratten oder fa,fa-Zuckerratten als Versuchstiere für diesen Test Verwendung finden.

Ein weiterer in vivo-Test, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften zeigen, ist das Tiermodell der Cholesterin-ge-  
10 fütterten Ratte [A. Taylor et al., Molecular Pharmacology 52, 542-547 (1997); Z. Stephan et al., Atherosclerosis 126, 53-63 (1996)].

Weiterhin kann die cholesterinsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch an normocholesterolämischen Hunden durch orale Gabe der Testsub-  
15 stanzen für 5-7 Tage überprüft werden.

Zur weiteren Untersuchung potentieller cardiovasculärer Nebenwirkungen unter Substanzeinfluss kann unter anderem die Bestimmung der Expression der mRNA des  
20 "HCN2"-Ionenkanals ("hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel") in Maus- oder Ratten-Herzen herangezogen werden [vgl. auch: Trost et al., Endocrinology 141 (9), 3057-3064 (2000); Gloss et al., Endocrinology 142 (2), 544-550 (2001); Pachuki et al., Circulation Research 85, 498-503 (1999)]:

#### HCN2-Assay:

25

Die Quantifizierung der mRNA des "hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated"-Kationenkanals (HCN2) in Ratten-Herzen erfolgte mittels Echtzeit-PCR (TaqMan-PCR; Heid et al., Genome Res. 6 (10), 986-994). Hierzu wird nach Präparation der Herzen die Gesamt-RNA mittels RNeasy-Säulen (Fa. Qiagen)  
30 isoliert, mit DNase verdaut und anschließend in cDNA umgeschrieben (SUPERScript-II RT cDNA synthesis kit, Fa. Gibco). Die HCN2-mRNA-



Bestimmung erfolgt auf einem ABI Prism 7700 Gerät (Fa. Applied Biosystems). Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete: 5'-GGGAATCGACTCCGAGGTC-3' bzw. 5'-GATCTTGGTGAAACGCACGA-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-ACAAGACGGCCCGTGCACTACGC-TAMRA-3 (FAM = Fluoreszenzfarbstoff 6-Carboxyfluorescein; TAMRA = Quencher 6-Carboxytetramethylrhodamin). Während der Polymerasekettenreaktion wird durch die 5'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase der Fluoreszenzfarbstoff FAM abgespalten und dadurch das vorher gequenchte Fluoreszenzsignal erhalten. Als sog. "threshold cyle" (Ct-Wert) wird die Zyklenzahl aufgezeichnet, bei dem die Fluoreszenzintensität 10 Standardabweichungen über der Hintergrund-Fluoreszenz lag. Die hierdurch berechnete relative Expression der HCN2-mRNA wird anschließend auf die Expression des ribosomalen Proteins L32 normiert.

Auf analoge Weise kann dieser Assay auch mit Mäuse-Herzen durchgeführt werden. Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete in diesem Falle 5'-CGAGGTGCTGGAGGAATACC-3' bzw. 5'-CTAGCCGGTCAATAGCCACAG-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-CATGATGCGGCGTGCCCTTTGAG-TAMRA-3.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, buccal, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutan Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Insbesondere Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib) weisen überraschend vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften nach oraler Applikation auf, beispielsweise hinsichtlich der Bioverfügbarkeit, der Wirkstoff-Konzentration im Blut, der Halbwertszeit und/oder der Ausscheidungsrate.

Die Wirkstoffe können hierbei allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

10

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich.

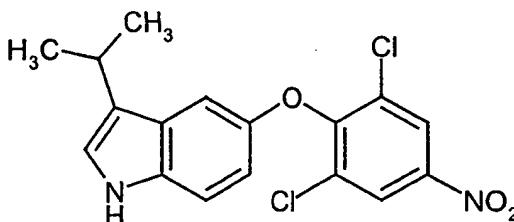
**Verwendete Abkürzungen:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
MS	Massenspektroskopie
NMP	N-Methylpyrrolidinon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
$R_f$	Retentionsindex (bei DC)
$R_t$	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
wässr.	wässrig
Zers.	Zersetzung

**Ausgangsverbindungen:****Beispiel I**

5-(2,6-Dichlor-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol

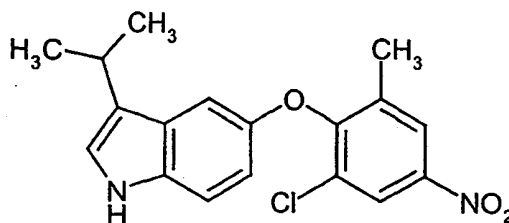
5



5 g 5-Hydroxy-3-isopropylindol werden in 10 ml THF gelöst und mit 3,2 g Kalium-  
tert.-butylat versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 20 Minuten bei Raumtem-  
peratur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Phenolat wird in 10 ml  
DMF gelöst und zu 6,46 g 1,2,6-Trichlor-4-nitrobenzol in 10 ml DMF bei 0°C zuge-  
tropft. Man rührt 30 Minuten bei 0°C und lässt die Reaktionsmischung langsam auf  
Raumtemperatur aufwärmen. Man gießt die Reaktionsmischung auf Wasser, extra-  
hiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im  
Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 663 mg 5-  
(2,6-Dichlor-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30, d, 6H; 3.09, sept., 1H; 6.79, dd, 1H; 6.99, m,  
2H; 7.31, s, 1H; 7.89, s, breit, 1H; 8.32, s, 2H.

20

**Beispiel II****5-(2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol**

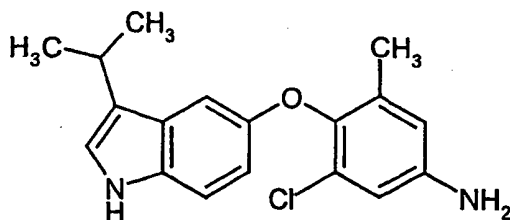
5

4,4 g 5-Hydroxy-3-isopropylindol werden in 10 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 2,82 g Kalium*tert*butylat versetzt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur und rotiert ein. Das Phenolat wird in DMF gelöst, bei 0°C mit 5,17 g 1,2-Dichlor-4-nitro-5-methylbenzol versetzt und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Man rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde bei 50°C. Man lässt die Reaktionsmischung abkühlen, gießt auf Wasser, extrahiert 2 mal mit Ether und wäscht die vereinigten organischen Phasen 2 mal mit Wasser. Die wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden einrotiert und der Rückstand chromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 6,65 g 5-(2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol.

15

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28, d, 6H; 2.31, s, 3H; 3.07, sept., 1H; 6.75, dd, 1H; 6.92, m, 1H; 6.99, m, 1H; 7.29, s, 1H; 7.87, s, breit, 1H.

20

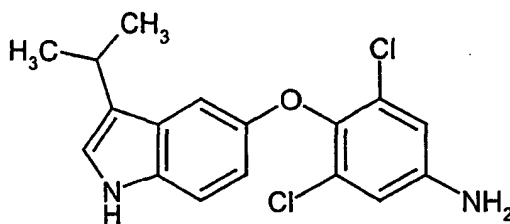
**Beispiel III****3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin**

500 mg 5-(2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel II) werden in 10 ml Ethanol suspendiert und mit 50 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %) und bei Atmosphärendruck 2 Stunden hydriert. Man filtriert über Kieselgur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Produkt durch Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat). Man erhält 271 mg 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29, d, 6H; 2.11, s, 3H; 3.07, sept., 1H; 3.61, s, breit, 2H; 6.50, dd, 1H; 6.66, dd, 1H; 6.78, dd, 1H; 6.94, d, 2H; 7.20, s, 1H; 7.25, m, 1H; 7.78, s, breit, 1H.

#### Beispiel IV

3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin



15

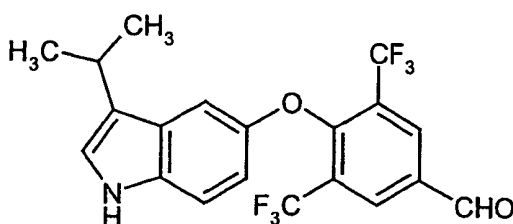
500 mg 5-(2,6-Dichlor-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel I) werden mit 6,18 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 5 ml NMP 17 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird mit Diethylether gefällt. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) des Feststoffs erhält man 174 mg 3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin.

25

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.21, d, 6H; 2.95, sept., 1H; 5.56, s, 2H; 6.63, dd, 1H; 6.71, s, 2H; 6.75, m, 1H; 7.06, d, 1H; 7.24, d, 1H.

**Beispiel V**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd



5  
10  
15  
20

12,8 g (70,27 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropyl-indol werden in 275,8 ml DMSO gelöst, 10,68 g (77,3 mmol) Kaliumcarbonat fest eingetragen, 10 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt und danach 19,43 g (70,27 mmol) 3,5-Bistrifluormethyl-4-chlorbenzaldehyd portionsweise eingetragen. Nach 3 Stunden Rühren bei 50°C wird der Ansatz auf ein Gemisch von 400 ml Ethylacetat und 250 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase nochmals mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abtrennen des Trockenmittels und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel 60 (Merck 0,040 – 0,063 mm) mit Toluol chromatographiert.

Ausbeute: 18,55 g (56,6%)

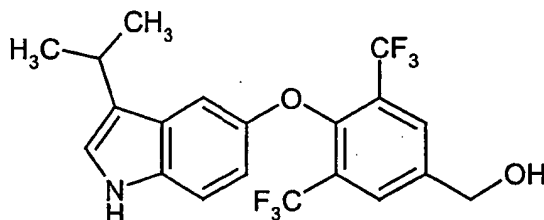
MS (DCI): 450 ( $[M+NH_3+NH_4]^+$ , 100 %)R<sub>f</sub>: 0,75 (Toluol:Ethylacetat = 8 : 2)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.25, d, 6H; 3.04, quin, 1H; 6.73, dd, 1H; 6.87, d, 1H; 6.96, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.85, breites s, 1H; 8.45, s, 2H; 10.11, s, 1H.



**Beispiel VI**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylalkohol

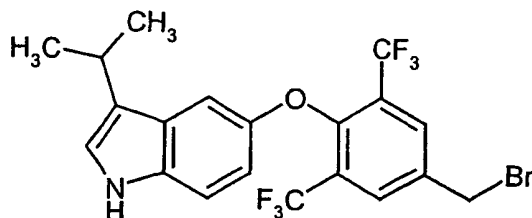


5

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,41 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V in 20 ml Methanol gibt man 0,27 g (7,22 mmol) Natriumborhydrid in 4 Portionen bei Raumtemperatur hinzu und rührt 1 Stunde. Danach wird die Reaktionslösung auf die Hälfte eingengt, man fügt 60 ml Wasser hinzu und engt ein, bis Methanol vollständig abrotiert ist. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, eingengt und in Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,996 g (96,8 %)  
MS (ESI): 418 ([M+H]<sup>+</sup>, 35 %)  
HPLC: R<sub>t</sub> = 4,97 (97,7 %)  
0,5 % HClO<sub>4</sub> / Acetonitril  
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)  
Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28, d, 6H; 1.96, t, 1H; 3.04, quin, 1H; 4.87, d, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.85, d, 1H; 6.93, d, 1H; 7.2, d, 1H; 7.78, breites s, 1H; 7.94, s, 2H.

**Beispiel VII****4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylbromid**

5

Zu einer Lösung von 0,97 g (2,32 mmol) Benzylalkoholderivat aus Beispiel VI in 15 ml Acetonitril und 0,3 ml (3,72 mmol) Pyridin gibt man unter Argon 1,273 g (3,02 mmol) Triphenylphosphin-dibromid portionsweise bei 0°C hinzu. Nach 15 Minuten wird das Kältebad entfernt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingengt, der Rückstand in wenig Toluol gelöst und durch Chromatographie an Kieselgel 60 mittels Toluol gereinigt.

10

Ausbeute: 611 mg (54,7 %)

MS (EI): 481 ( $[M]^+$ , 60 %)

HPLC:  $R_t = 5,30$  (80,7 %)

15

0,5 %  $\text{HClO}_4$  / Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

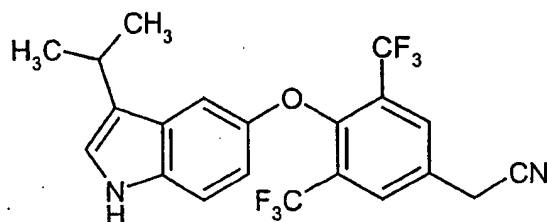
Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.28$ , d, 6H; 3.06, quin, 1H; 4.56, s, 2H; 6.70, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.8, breites s, 1H; 8.0, s, 2H.

20

**Beispiel VIII**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylacetonitril



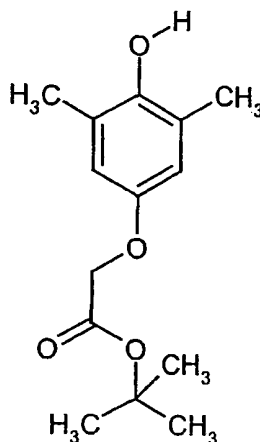
5

Zu einer Lösung von 0,57 g (1,19 mmol) Benzylbromid aus Beispiel VII in 3,5 ml Dimethylformamid und 0,38 ml Wasser gibt man bei 50°C 72,9 mg (1,49 mmol) Natriumcyanid hinzu und rührt 60 Minuten bei 50°C. Anschließend wird Dimethylformamid abdestilliert, das Konzentrat mit Ethylacetat und Wasser verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (Toluol, Toluol/Ethylacetat = 18:1 bzw. 18:1,5).

15 Ausbeute: 374 mg (73,9 %)  
MS (EI): 426 ( $[M]^+$ , 60 %)  
R<sub>f</sub>: 0,51 (Toluol:Ethylacetat = 9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 3.93, s, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.84, d, 1H; 6.96, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.82, breites s, 1H; 7.9, s, 2H.

20

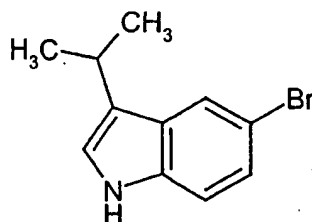
**Beispiel IX***tert*-Butyl (4-hydroxy-3,5-dimethylphenoxy)acetat

5

10 g Dimethylhydrochinon werden in 750 ml eines Gemisches aus 40 % DMF und 60 % THF gelöst und mit 117 g Cäsiumcarbonat versetzt. Bei  $-25^{\circ}\text{C}$  werden 14,1 g Bromessigsäure-*tert*.-butylester zugetropft und die Reaktionsmischung wird 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 g Kaliumcarbonat wird die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegossen und 2 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 1,27 g *tert*-Butyl (4-hydroxy-3,5-dimethylphenoxy)acetat.

15

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.42, s, 9H; 2.11, s, 6H; 4.47, s, 2H; 6.48, s, 2H; 7.74, s, 1H.

**Beispiel X****5-Brom-3-isopropyl-1H-indol**

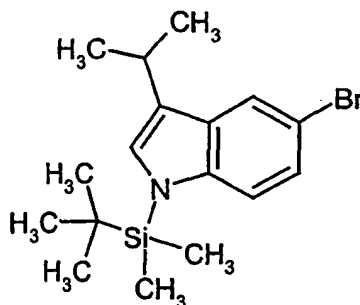
5

10 g Bromphenylhydrazin-hydrochlorid werden in 50 ml Essigsäure suspendiert und bei 80°C mit 3,85 g 3-Methylbutyraldehyd tropfenweise versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 3 Stunden am Rückfluss, lässt abkühlen und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man nimmt in Ethylacetat auf, extrahiert mit Wasser, extrahiert die wässrige Phase mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und Natriumcarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 8,6 g 5-Brom-3-isopropyl-1H-indol.

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35, d, 6H; 3.15, sept., 1H; 6.96, d, 1H; 7.24, m, 2H; 7.77, d, 1H; 7.89, s, breit, 1H.

**Beispiel XI****5-Brom-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol**

20

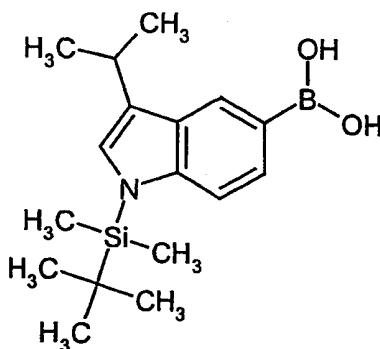


Unter Argon werden 0,50 g (12,6 mmol) 60 %iges Natriumhydrid auf Paraffinöl in 20 ml THF bei Raumtemperatur vorgelegt. Man tropft eine Lösung aus 2,0 g (8,40 mmol) 5-Brom-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel X) in 20 ml THF zu und rührt solange nach, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist. Anschließend werden  
5 2,03 g (13,44 mmol) tert-Butyl(chlor)dimethylsilan zugetropft. Nach kurzer Reaktionszeit fällt ein Niederschlag aus. Der Ansatz wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 200 ml Wasser. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan). Man erhält 2,63 g (89 %)  
10 5-Brom-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.58, s, 6H; 0.89, s, 9H; 1.33, d, 6H; 3.12, sept., 1H; 6.88, s, 1H; 7.20, dd, 1H; 7.32, d, 1H; 7.71, d, 1H.

15 **Beispiel XII**

1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl-boronsäure



20 Unter Argon werden 1,30 g (3,69 mmol) 5-Brom-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel XI) gelöst in 10 ml THF bei  $-78^\circ\text{C}$  vorgelegt. Man tropft 2,50 ml (4,24 mmol) einer 1,6 N tert.-Butyllithium-Lösung in n-Hexan zu. Man lässt 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  nachrühren. Anschließend tropft man 1,70 ml (7,38 mmol) Triisopropylborat zu. Der Ansatz wird 2 h bei  $-78^\circ\text{C}$  nachgerührt. Anschließend versetzt  
25 man mit 4 ml Wasser. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert,

die vereinigten org. Phasen getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, 3:1). Man erhält 0,68 g (58 %) 1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl-boronsäure.

5

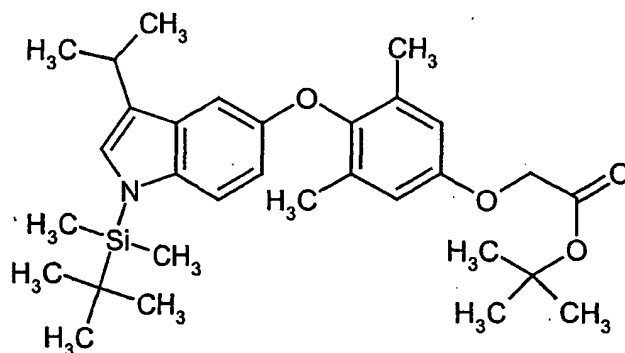
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.65, s, 6H; 0.93, s, 9H; 1.48, d, 6H; 3.37, sept., 1H; 6.93, s, 1H; 7.62, d, 1H; 8.08, d, 1H; 8.64, s, 1H.

MS (ESI): 318 (M+H).

10

### Beispiel XIII

tert-Butyl [4-({1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]acetat



15

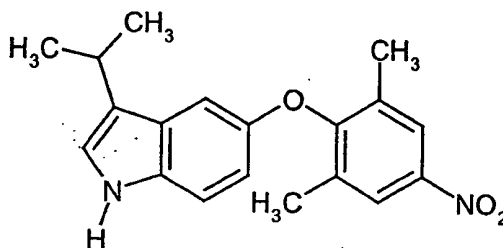
Man suspendiert 0,50 g (1,58 mmol) 1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl-boronsäure (Beispiel XII), 0,437 g (1,73 mmol) *tert*-Butyl-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenoxy)acetat (Beispiel IX), 0,286 g (1,58 mmol) Kupfer(II)acetat und 0,50 g Molekularsieb (4Å, gepulvert) in 10 ml getrocknetem Dichlormethan. Bei Raumtemperatur tropft man 0,64 ml (7,88 mmol) Pyridin und 1,10 ml (7,88 mmol) Triethylamin dazu. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz über Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Dichlormethan). Man erhält 0,525 g (62 %) *tert*-Butyl-[4-({1-[tert-butyl-(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]acetat.

25

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.54, s, 6H; 0.89, s, 9H; 1.27, d, 6H; 1.50, s, 9H; 2.12, s, 6H; 3.01, sept., 1H; 4.50, s, 2H; 6.63, s, 3H; 6.83, dd, 2H; 7.29, d, 1H.

5 **Beispiel XIV**

3-Isopropyl-5-(4-nitro-2,6-dimethyl-phenoxy)-1H-indol



10 11,44 g (58,76 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropyl-indol werden in 350 ml DMSO gelöst, 8,93 g (64,63 mmol) Kaliumcarbonat fest eingetragen und anschließend 9,94 g (58,76 mmol) 3,5-Dimethyl-4-fluornitrobenzol hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 Stunden bei 100°C unter Argon gerührt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 100 ml Ethylacetat und 600 ml  $\text{H}_2\text{O}$  hinzugefügt; nach Phasentrennung wird

15 Ethylacetat abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mittels Cyclohexan/Ethylacetat (10:1) gereinigt.

20 Ausbeute: 11,96 g (62,8 %)  
 MS (DCI): 342 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100 %)  
 R<sub>f</sub>: 0,26 (Cyclohexan:Ethylacetat = 8:2)

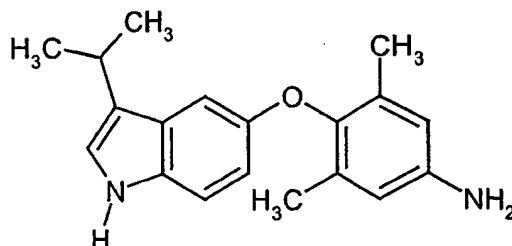
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28 (d, 6H); 2.24 (s, 6H); 3.05 (quin, 1H); 6.72 (dd, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.87 (s, 1H); 8.03 (s, 2H).

25



**Beispiel XV**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenylamin



5

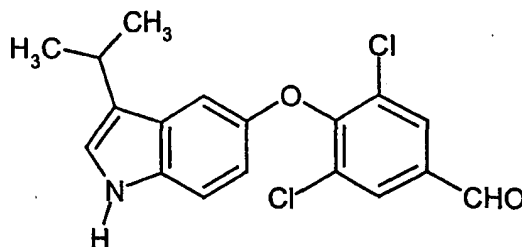
11,95 g (36,85 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XIV werden in 500 ml Methanol/Ethanol-Gemisch mit 550 mg Palladium/Aktivkohle (10%-ig) bei 3 bar hydriert. Man filtriert über Kieselgur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Produkt durch Chromatographie (Toluol/Ethylacetat).

10 Ausbeute: 10,75 g (97,9 %)  
MS (DCI): 295 ( $[M+H]^+$ , 100 %)  
R<sub>f</sub>: 0,36 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)  
HPLC: R<sub>t</sub> = 4,15 (98,9 %)  
0,5 % HClO<sub>4</sub>/Acetonitril  
15 Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)  
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

**Beispiel XVI**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlor-benzaldehyd

20



Analog zur Vorschrift des Beispiels V werden 10,0 g (57,07 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropylindol in 300 ml DMSO gelöst, 8,68 g (62,77 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben, 10 Min. bei Raumtemperatur nachgerührt und 11,95 g (57,07 mmol) 4,5,6-Trichlorbenzaldehyd portionsweise eingetragen sowie 2 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 50°C weiter gerührt. Nach Quenchen mit Ethylacetat/Ammoniumchlorid-Lösung und Kieselgelchromatographie mittels Toluol erhält man 12,01 g (85,4 %) des gewünschten Produktes.

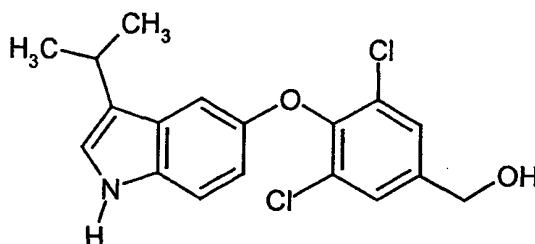
MS (CI-POS): 348 ( $[M+H]^+$ , 100 %)

R<sub>f</sub>: 0,60 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29 (d, 6H); 3.08 (quin, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.99 (dd, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.85 (breites s, 1H); 7.92 (s, 2H); 9.95 (s, 1H).

### Beispiel XVII

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorbenzylalkohol



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VI aus 5,0 g (12,2 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel XVI mittels 1,39 g (36,61 mmol) Natriumborhydrid.

Ausbeute: 4,62 g (100%)

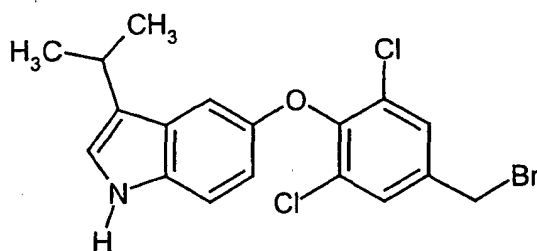
MS (CI-POS): 350 ( $[M+H]^+$ , 100 %)

R<sub>f</sub>: 0,16 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29 (d, 6H); 1.83 (schwaches t, 1H); 3.08 (quin, 1H); 4.71 (d, 2H); 6.8 (dd, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.42 (s, 2H); 7.82 (breites s, 1H).

**Beispiel XVIII**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorbenzylbromid



5

Analog zur Vorschrift des Beispiels VII werden 4,8 g (12,66 mmol) Benzylalkohol-derivat aus Beispiel XVII mit 6,95 g (16,46 mmol) Dibromtriphenylphosphoran und 1,6 g (20,26 mmol) Pyridin in 80 ml Acetonitril umgesetzt.

10 Ausbeute: 2,03 g (35,5 %)

MS (CI-POS): 413 ( $[M+H]^+$ , 57 %)HPLC:  $R_t = 5,62$  (91,4 %)0,5 %  $HClO_4$ /Acetonitril

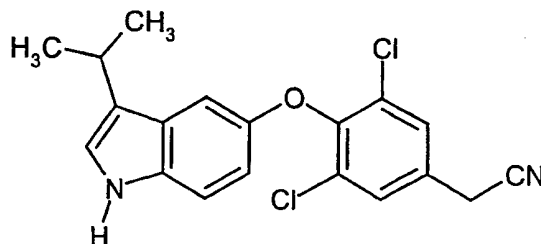
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

15 Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.3$  (d, 6H); 3.1 (quin, 1H); 4.43 (s, 2H); 6.77 (dd, 1H); 6.97 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.43 (s, 2H); 7.82 (breites s, 1H).

**Beispiel XIX**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorphenylacetonitril



5

Analog zur Vorschrift des Beispiels VIII wird 1,0 g (2,42 mmol) Benzylbromid aus Beispiel XVIII mit 0,15 g (3,03 mmol) Natriumcyanid in DMF/H<sub>2</sub>O (10:1) bei 50°C in 60 Min. umgesetzt. Nach Isolierung des Rohproduktes (Abdestillieren von DMF und Quenchen mit Ethylacetat/Wasser) erfolgt Chromatographie an Kieselgel 60 mittels Toluol.

10

Ausbeute: 0,763 g (65,4 %)

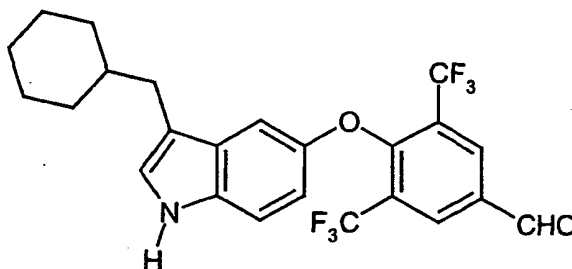
MS (DCI): 359 ([M+H]<sup>+</sup>, 67 %)R<sub>f</sub>: 0,47 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.3 (d, 6H); 3.09 (quin, 1H); 3.78 (s, 2H); 6.78 (dd, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.4 (s, 2H); 7.85 (breites s, 1H).

15

**Beispiel XX**

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd



20

Analog zur Vorschrift des Beispiels V werden 2,0 g (8,72 mmol) 5-Hydroxy-3-cyclohexylmethyl-indol in 50 ml DMSO gelöst, 1,33 g (9,59 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben, 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt und danach 2,41 g (8,72 mmol) 3,5-Bis-trifluormethyl-4-chlorbenzaldehyd portionsweise eingetragen. Nach Rühren über  
5 Nacht bei 50°C wird der Ansatz analog Beispiel V aufgearbeitet und das Rohprodukt an Kieselgel 60 mittels Toluol chromatographiert.

Ausbeute: 2,23 g (49,8 %)

MS (DCI): 504 ( $[M+NH_3+NH_4]^+$ , 100 %)

R<sub>f</sub>: 0,57 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

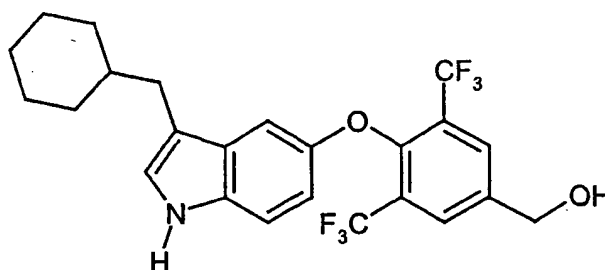
10

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (m, 2H); 1.15 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.66 (m, 4H); 2.5 (d, 2H); 6.71 (dd, 1H); 6.82 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.89 (breites s, 1H); 8.46 (s, 2H); 10.11 (s, 1H).

15

### Beispiel XXI

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylalkohol



20

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VI aus 2,20 g (4,29 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel XX mit 0,49 g (12,86 mmol) Natriumborhydrid.

Ausbeute: 2,05 g (100 %)

MS (ESI): 4,72 ( $[M+H]^+$ , 100 %)

25

HPLC: R<sub>t</sub> = 5,34 (98,4 %)

0,5 % HClO<sub>4</sub>/Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

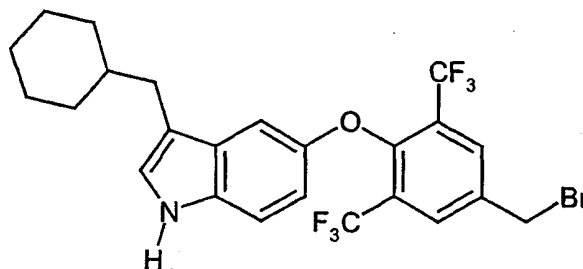
Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

5  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.9 (m, 2H); 1.13 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.63 (m, 4H); 1.95 (t, 1H); 2.5 (d, 2H); 4.88 (d, 2H); 6.7 (dd, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.83 (breites s, 1H); 7.94 (s, 2H).

### Beispiel XXII

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylbromid

10



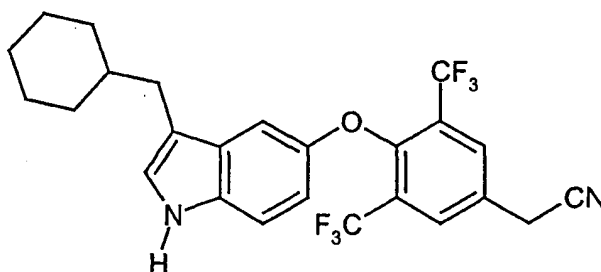
15 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VII aus 2,0 g (4,18 mmol) Benzylalkoholderivat aus Beispiel XXI und 2,82 g (6,69 mmol) Dibromtriphenylphosphoran in 40 ml Acetonitril. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 0,3 Äquivalente Dibromtriphenylphosphoran hinzugefügt. Es wird 5 Stunden bei 70°C und danach über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reinigung des Produktes erfolgt über Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel.

20 Ausbeute: 0,96 g (40,2 %)  
MS (ESI): 534 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100 %)  
R<sub>f</sub>: 0,76 (Toluol:Ethylacetat = 9:1)

25  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.92 (m, 2H); 1.16 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.66 (m, 4H); 2.5 (d, 2H); 4.58 (s, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.35 (breites s, 1H); 7.95 (s, 2H).

**Beispiel XXIII**

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylacetonitril



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VIII aus 0,85 g (1,59 mmol) Benzylbromid aus Beispiel XXII mit 0,1 g (1,99 mmol) Natriumcyanid in 5 ml Dimethylformamid und 0,5 ml Wasser bei 50°C in 1,5 Stunden. Die Chromatographie des Rohproduktes erfolgt an Kieselgel 60 mittels Toluol.

10

Ausbeute: 0,32 g (37,7 %)

MS (ESI): 481 ([M+H]<sup>+</sup>, 100 %)HPLC: R<sub>t</sub> = 5,67 (90,0 %)0,5 % HClO<sub>4</sub> / Acetonitril

15

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

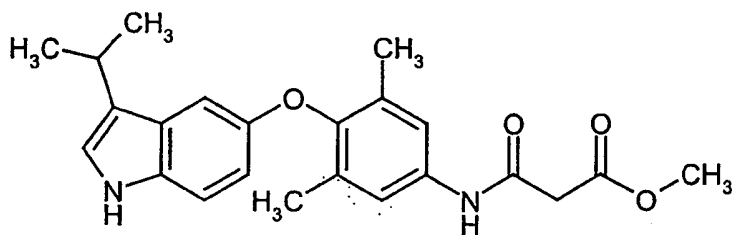
Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92 (m, 2H); 1.16 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.67 (m, 4H); 2.5 (d, 2H); 3.92 (s, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.8 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.84 (breites s, 1H); 7.91 (s, 2H).

20

**Herstellungsbeispiele:****Beispiel 1**

Methyl 3-({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)-3-oxo-  
propanoat



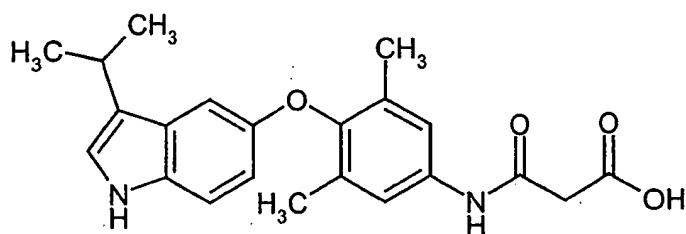
0,2 g (0,68 mmol) 4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylanilin (Bei-  
spiel XV) werden in 2 ml Aceton mit 76 mg (0,75 mmol) Triethylamin vorgelegt und  
bei 0°C mit 102 mg (0,75 mmol) Malonsäuremethylesterchlorid versetzt. Man rührt  
1 h, verdünnt mit Dichlormethan und extrahiert mit Natriumchlorid-Lösung und mit  
NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im  
Vakuum entfernt. Man erhält 211 mg (74 %) Methyl 3-({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-  
yl)oxy]-3,5-dimethyl-phenyl} amino)-3-oxo-propanoat.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29, d, 6H; 2.16, s, 6H; 3.05, hept., 1H; 3.50, s,  
2H; 3.81, s, 3H; 6.72, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.25, m, 1H; 7.30, s, 2H;  
7.77, s, breit, 1H.



**Beispiel 2**

3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}amino)-3-oxopropan-  
säure



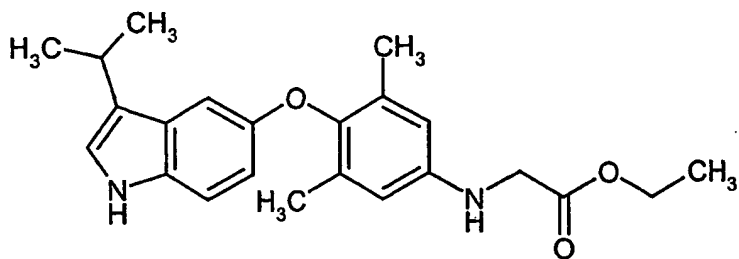
5

50 mg Methyl 3-({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethyl-phenyl}amino)-  
3-oxo-propanoat (Beispiel 1) werden in 2 ml Ethanol mit 30 mg Natriumhydroxid 30  
Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man nimmt in  
10 Ether/Wasser auf, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im  
Vakuum. Man erhält 23 mg (46 %) 3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-di-  
methylphenyl}amino)-3-oxopropansäure.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.18, d, 6H; 2.02, s, 6H; 2.92, hept., 1H; 6.52,  
15 dd, 1H; 6.64, d, 1H; 7.02, s, 2H; 7.18, d, 1H; 7.32, s, 2H.

**Beispiel 3**

Ethyl-N-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} glycinate



20

210 mg 4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylanilin (Beispiel XV) wer-  
den mit 119 mg Bromessigsäureethylester und 117 mg Natriumacetat in 10 ml

Ethanol 24 h am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Wasser wird mit Ether extrahiert, die organische Phase getrocknet und einrotiert. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 143 mg (53 %) Ethyl-N-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycinat.

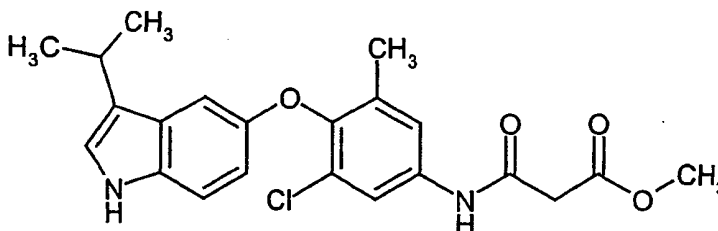
5

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.27, d, 6H; 1.31, t, 3H; 2.09, s, 6H; 3.06, hept., 1H; 3.92, s, 2H; 4.12, s, breit, 1H; 4.26, quart., 2H; 6.38, s, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.91, dd, 2H; 7.20, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

10

**Beispiel 4a**

Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat



15

131 mg 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) werden mit 46 mg Triethylamin in 3 ml Aceton gelöst und mit 62 mg Malonsäuremethylesterchlorid bei 0°C tropfenweise versetzt. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, gießt die Reaktionsmischung auf 20 ml Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und rotiert ein. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 134 mg Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat.

20

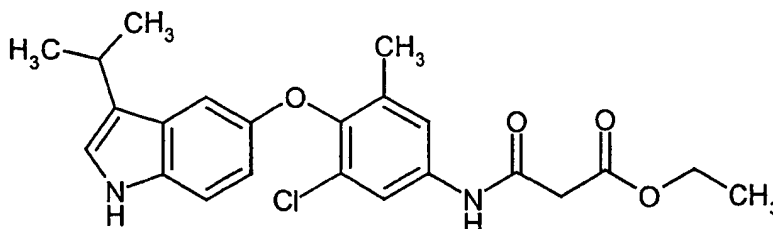
25

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28, d, 6H; 2.20, s, 3H; 3.07, sept., 1H; 3.50, s, 2H; 3.83, s, 3H; 6.77, dd, 1H; 6.92, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.24, m, 1H; 7.36, d, 1H; 7.65, d, 1H; 7.81, s, breit, 1H; 9.24, s, breit, 1H.

**Beispiel 4b**

Ethyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-3-oxo-propanoat

5



In Analogie zu Beispiel 4a erhält man ausgehend von 2,50 g (7,94 mmol) 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) und 1,26 g (7,94 mmol) Malonsäureethylesterchlorid 3,65 g (99 % d.Th.) Ethyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-3-oxo-propanoat.

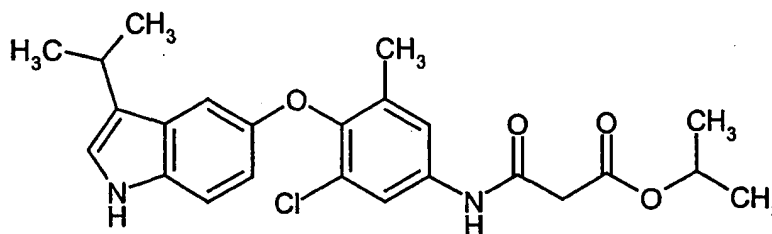
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28, d, 6H; 1.34, t, 3H; 2.19, s, 3H; 3.08, sept., 1H; 3.49, s, 2H; 4.27, quart., 2H; 6.76, dd, 1H; 6.93, m, 2H; 7.22, m, 1H; 7.36, d, 1H; 7.66, d, 1H; 7.80, breites s, 1H; 9.32, breites s, 1H.

15

**Beispiel 4c**

Isopropyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}-amino)-3-oxo-propanoat

20

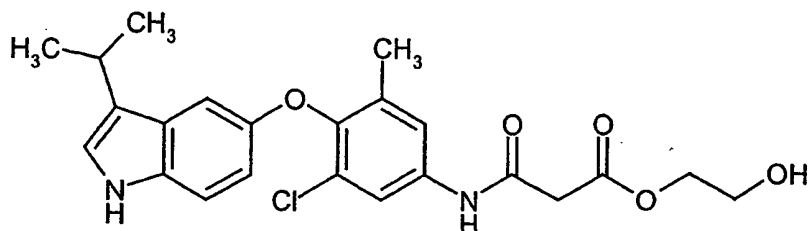


Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) in Analogie zu Beispiel 4a hergestellt werden.

**Beispiel 4d**

2-Hydroxyethyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}-amino)-3-oxopropanoat

5



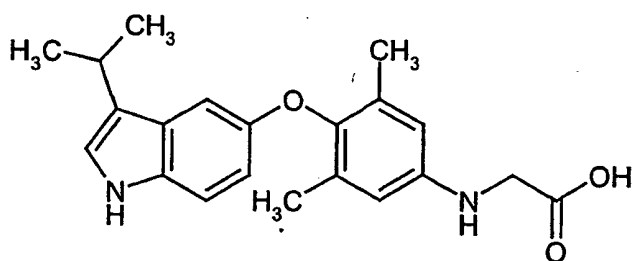
Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) oder Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat (Beispiel 4a) nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

10

**Beispiel 5**

N-4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} glycin

15



56 mg Ethyl-N-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} glycinate (Beispiel 3) werden in 7 ml Dioxan mit 1,5 ml 1N Natronlauge 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Wasser, stellt mit 1N Salzsäure sauer, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 51 mg N-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} glycin.

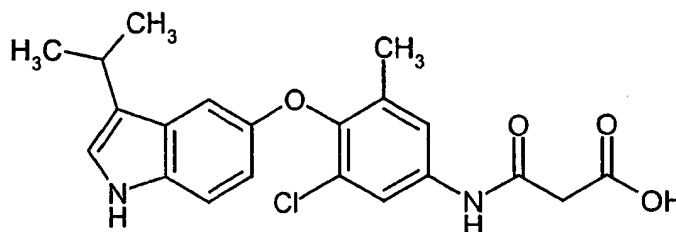
20

- 68 -

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.29, d, 6H; 2.10, s, 6H; 3.07, sept., 1H; 3.70, s, 2H; 6.41, s, 2H; 6.73, m, 1H; 6.91, m, 2H; 7.21, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

### Beispiel 6

- 5 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propionsäure

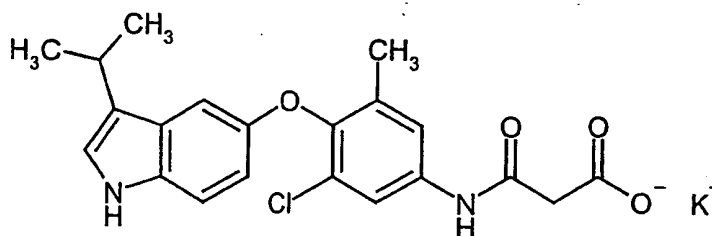


- 10 101 mg Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methyl-phenyl}-amino)-3-oxo-propanoat (Beispiel 4a) werden in 2 ml Ethanol und 1 ml 1N Natronlauge gelöst, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man stellt sauer, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 87 mg 3-({3-
- 15 Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropionsäure.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  = 1.25, d, 6H; 2.16, s, 3H; 2.99, sept., 1H; 3.45, s, 2H; 6.69, dd, 1H; 6.76, d, 1H; 6.96, s, 1H; 7.23, d, 1H; 7.38, d, 1H; 7.73, d, 1H.

**Beispiel 6a**

Kalium 3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropanoat



5

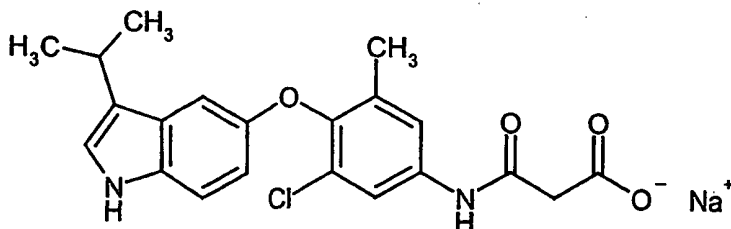
1,16 g (2,89 mmol) 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropionsäure (Beispiel 6) werden in 15 ml THF gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 5,67 ml einer 0,51 molaren Kaliumhydroxidlösung versetzt.

10 Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Co-Evaporation mit Toluol erhält man 1,25 g (99 % d.Th.) Kalium 3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}-amino)-3-oxopropanoat.

15 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.20, d, 6H; 2.10, s, 3H; 2.83, s, 2H; 2.96, sept., 1H; 6.62, dd, 1H; 6.73, d, 1H; 7.04, d, 1H; 7.26, m, 3H; 7.84, d, 1H; 10.70, s, breit, 1H; 13.03, s, breit, 1H.

**Beispiel 6b**

20 Natrium 3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropanoat

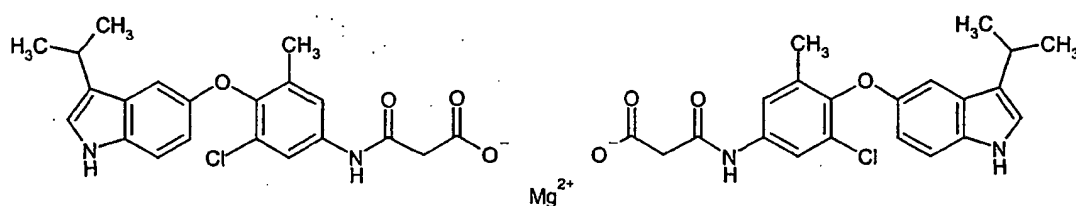


Diese Verbindung erhält man in zu Beispiel 6a analoger Weise ausgehend von 3-(3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropionsäure (Beispiel 6) und Natriumhydroxid.

5

### **Beispiel 6c**

Magnesium bis[3-(3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropanoat]



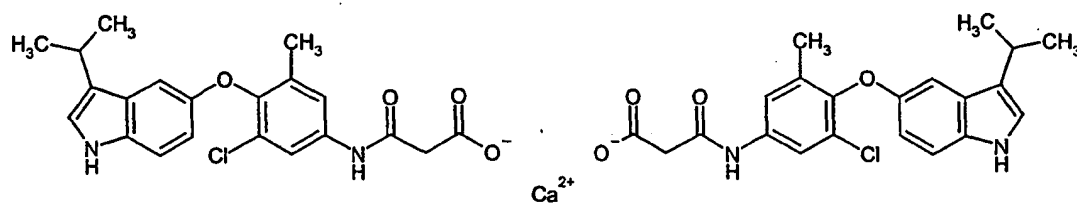
10

Diese Verbindung erhält man in zu Beispiel 6a analoger Weise ausgehend von 3-(3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropionsäure (Beispiel 6) und Magnesium-Methanolat.

15

### **Beispiel 6d**

Calcium bis[3-(3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropanoat]



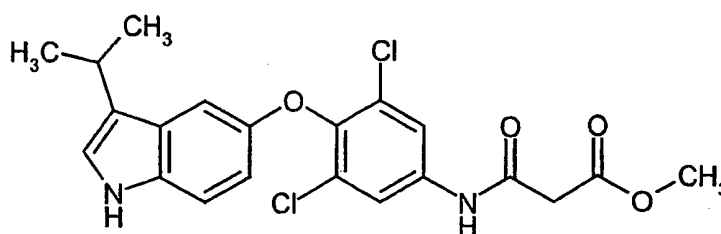
20

Diese Verbindung erhält man in zu Beispiel 6a analoger Weise ausgehend von 3-(3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropionsäure (Beispiel 6) und Calciumhydroxid.

25

**Beispiel 7**

Methyl-3-({3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropanoat



5

139 mg 3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin (Beispiel IV) werden mit 46 mg Triethylamin in 3 ml Aceton gelöst und mit 62 mg Malonsäuremethylesterchlorid bei 0°C tropfenweise versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, gießt die Reaktionsmischung auf 20 ml Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und rotiert ein. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 162 mg Methyl-3-({3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropanoat.

10

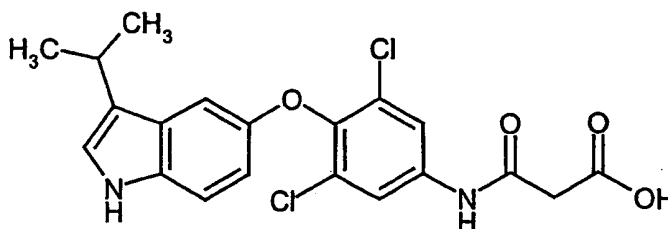
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29, d, 6H; 3.09, sept., 1H; 3.47, s, 2H; 3.82, s, 3H; 6.80, dd, 1H; 6.96, m, 1H; 7.19, s, 1H; 7.24, m, 1H; 7.70, s, 2H; 7.82, s, breit, 1H; 9.43, s, breit, 1H.

15

**Beispiel 8**

3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropionsäure

20



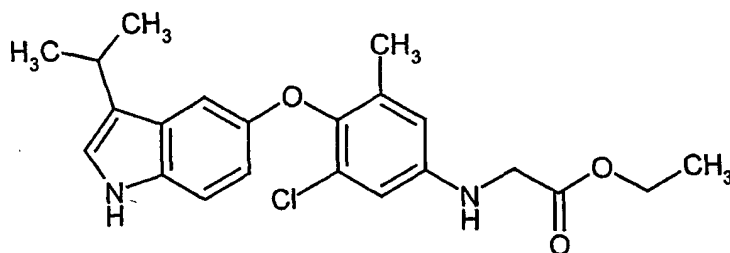


193 mg Methyl-3-({3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-3-oxopropanoat (Beispiel 7) werden in 3 ml Ethanol mit 1 ml 1N NaOH eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Man schüttelt mit Wasser, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Durch Verrühren mit Diethylether erhält man 143 mg 3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-3-oxopropionsäure.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ = 1.27, d, 6H; 3.00, sept., 1H; 3.35, s, 2H; 6.70, dd, 1H; 6.79, m, 1H; 6.97, s, 1H; 7.23, d, 1H; 7.79, s, 2H.

### Beispiel 9

Ethyl-N-{3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}glycinat



15

120 mg 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) werden mit 62 mg Natriumacetat und 63 mg Bromessigsäureethylester in 5 ml Ethanol 17 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man gibt weitere 21 mg Bromessigsäureethylester zu und refluxiert 3 Stunden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, man nimmt mit Wasser und Dichlormethan auf, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 56 mg Ethyl-N-{3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}glycinat.

25

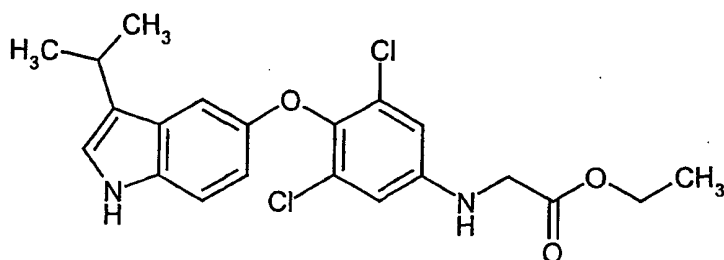
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29, d, 6H; 1.32, t, 3H; 2.13, s, 3H; 3.08, sept.,

- 73 -

1H; 3.91, s, 2H; 4.28, quart, 2H; 6.43, d, 1H; 6.56, d, 1H; 6.77, dd, 1H; 6.94, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.78, s, breit, 1H.

**Beispiel 10**

5 Ethyl N-{3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycinat



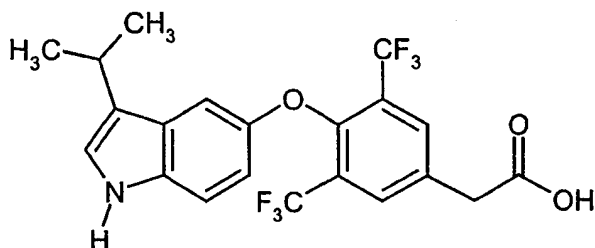
10 100 mg 3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin (Beispiel IV) werden mit 49 mg Natriumacetat und 50 mg Bromessigsäureethylester in 5 ml Ethanol 17 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man gibt weitere 21 mg Bromessigsäureethylester zu und refluxiert 2 Stunden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, man nimmt mit Wasser und Dichlormethan auf, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 15 22 mg Ethyl N-{3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycinat.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.21, t, 3H; 1.22, d, 6H; 2.96, m 1H; 4.00, m, 2H; 4.15, quart., 2H; 6.63, m, 1H; 6.76, d, 1H; 6.77, s, 2H; 7.06, d, 1H; 7.24, d, 1H.

20

**Beispiel 11**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyllessigsäure



5

Zu einer Lösung von 0,35 g (0,82 mmol) Nitril-Derivat aus Beispiel VIII in 5 ml Essigsäure (100 %-ig) tropft man eine Mischung von 5 ml konzentrierter Schwefelsäure und 5 ml Wasser hinzu. Die Reaktionslösung wird 4 Stunden bei 105°C gerührt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und mit eiskaltem Wasser und Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Lösung nochmals mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingeeengt. Das Rohprodukt (120,3 mg) wird an Kieselgel 60 mittels Methylenchlorid/Methanol (95:5 und 95:11) chromatographiert.

10

Ausbeute: 55 mg (15,3 %)

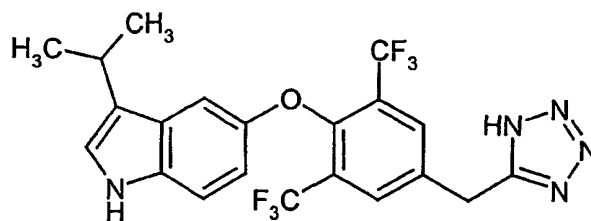
15

MS (DCI): 446 ( $[M+H]^+$ , 100 %) $R_f$ : 0,38 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28, d, 6H; 3.05, quin, 1H; 3.81, s, 2H; 6.69, dd, 1H; 6.89, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.8, breites s, 1H; 7.88, s, 2H.

**Beispiel 12**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzyltetrazol



5

Zu einer Lösung von 200 mg (0,469 mmol) Nitril-Derivat aus Beispiel VIII in 8 ml Dimethylformamid fügt man 251 mg (4,69 mmol) Ammoniumchlorid und 305 mg (4,69 mmol) Natriumazid hinzu und kocht 4 Stunden unter Rückfluss. Anschließend wird die Lösung stark eingengt, mit 6N Salzsäure behandelt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem Öl konzentriert. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst und an Kieselgel 60 mit Dichlormethan unter Zusatz von Methanol im Gradientenmodus (90:5 bis 90:40) chromatographiert.

10

Ausbeute: 126 mg (57,3 %)

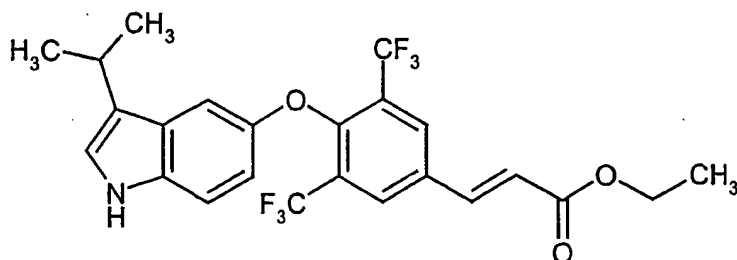
15 MS (ESI): 470 ( $[M+H]^+$ , 100 %)R<sub>f</sub>: 0,30 (Dichlormethan:Methanol = 9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.27, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 4.49, s, 2H; 6.67, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.2, d, 1H; 7.84, breites s, 1H; 7.92, s, 2H; 8.01, s, 1H.

20

**Beispiel 13**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-zimtsäureethylester



5

1,0 g (2,41 mmol) Aldehyd-Derivat aus Beispiel V wird in 10 ml Toluol gelöst und 0,92 g (2,65 mmol) Ethoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran portionsweise eingetragen. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf die Hälfte des Volumens eingengt und an Kieselgel 60 mittels Toluol chromatographiert.

10

Ausbeute: 1,076 g (88,4 %)  
 MS (ESI): 486 ( $[M+H]^+$ , 100 %)  
 $R_f$ : 0,68 (Toluol:Essigester = 8:2)  
 HPLC:  $R_t = 5,44$  (94,5 %)  
 0,5 %  $HClO_4$  / Acetonitril  
 Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)  
 Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

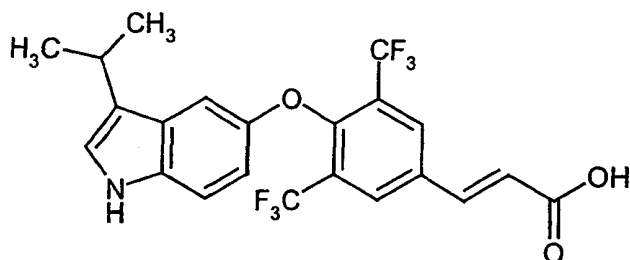
15

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.27$ , d, 6H; 1.37, t, 3H; 3.05, quin, 1H; 4.3, quart, 2H; 6.55, breites d, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.87, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.73, breites d, 1H; 7.84, breites s, 1H; 8.04, s, 2H.

20

**Beispiel 14**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-zimtsäure



5

0,23 g (0,46 mmol) Zimtsäureethylester-Derivat aus Beispiel 13 werden in 10 ml Dioxan gelöst, 4 ml 1 molare Natronlauge hinzugegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure auf pH 4 angesäuert, mit Ethylacetat versetzt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

10

Ausbeute: 0,175 g (79,0 %)

MS (DCI): 475 ( $[M+NH_4]^+$ , 100 %)

15

HPLC:  $R_t = 4,99$  (96,3 %)

0,5 %  $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

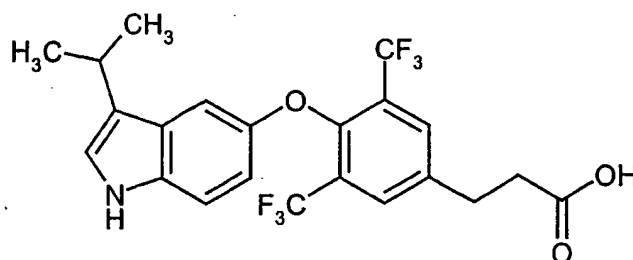
Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

20

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.28$ , d, 6H; 3.06, quin, 1H; 6.59, breites d, 1H; 6.73, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.97, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.83, breites s und breites d, 2H; 8.09, s, 2H.

**Beispiel 15**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylpropionsäure



5

150 mg (0,328 mmol) Zimtsäure-Derivat aus Beispiel 14 werden in 10 ml Methanol gelöst, mit 75 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %-ig) versetzt und 18 Stunden bei hydrostatischem Wasserstoffdruck hydriert. Der Palladium-Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat zu einem festen Produkt eingengt.

10

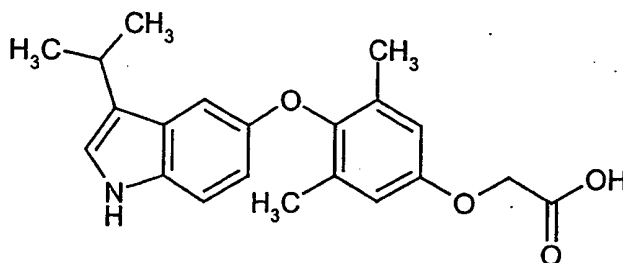
Ausbeute: 86,2 mg (57,2 %)  
MS (LC): 460 ([M+H]<sup>+</sup>, 100 %)  
R<sub>f</sub>: 0,76 (Methylenchlorid:Methanol = 10:1)

15

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.19, d, 6H; 2.7, t, 2H; 2.95, quin, 1H; 3.03, t, 2H; 6.58, dd, 1H; 6.7, d, 1H; 7.08, d, 1H; 7.24, d, 1H; 8.05, s, 2H; 10.72, d, 1H; 12.25, breites s, 1H.

**Beispiel 16**

{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure



5

Man legt 0,24 g (0,46 mmol) tert-Butyl-[4-(1-[tert-butyl-(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy]acetat (Beispiel XIII) in 5 ml Ethanol gelöst vor und gibt 2,5 ml (2,50 mmol) 1 N Natronlauge-Lösung zu. Der Ansatz wird 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abrotiert, der Ansatz mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 1 N Salzsäure-Lösung angesäuert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 0,186 g (87,3 %) {4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure.

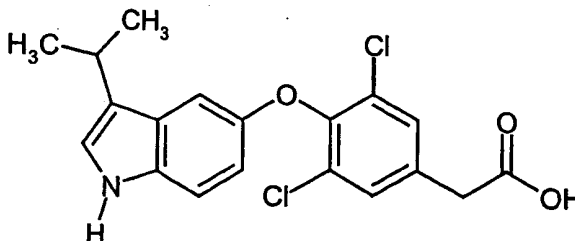
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28, d, 6H; 2.10, s, 6H; 2.96, m, 1H; 3.08, sept., 1H; 4.58, s, 2H; 6.68, s, 3H; 6.90, dd, 2H; 7.81, s, 1H.

15

**Beispiel 17**

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorphenylessigsäure

20





Zu einer Lösung von 0,43 g (0,90 mmol) Nitrilderivat aus Beispiel XIX in 10 ml Dioxan tropft man zunächst 5 ml konz. Schwefelsäure und danach 5 ml Wasser hinzu. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 100°C gerührt, danach auf Eis gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen  
5 Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (1:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 0,266 g (68,7 %)

MS (DCI): 395 ( $[M+NH_4]^+$ , 100 %)

10 HPLC:  $R_t = 4,79$  (87,8 %)

0,5 %  $HClO_4$ /Acetonitril

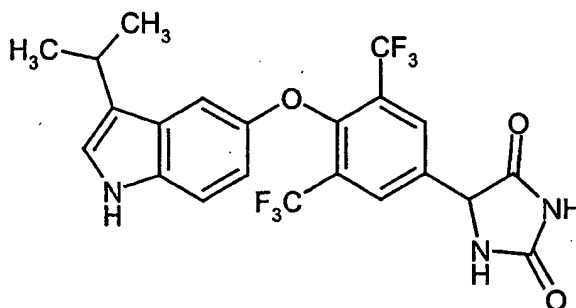
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

15  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.4$  (d, 6H); 3.1 (quin, 1H); 3.65 (s, 2H); 6.76 (dd, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.34 (s, 2H); 7.81 (breites s, 1H).

### Beispiel 18

5- $\{4-[(3\text{-Isopropyl-1H-indol-5-yl})oxy]-3,5\text{-bis-trifluormethyl-phenyl}\}$ -imidazolidin-  
20 2,4-dion



Zu einer Lösung von 0,581 g (14,4 mmol) Natriumcyanid und 3,63 g (36,1 mmol)  
25 Ammoniumcarbonat in 30 ml Wasser gibt man 3,0 g (7,22 mmol) Aldehyd aus Beispiel V gelöst in 30 ml Ethanol hinzu und rührt 24 Stunden bei 60°C. An-

schließlich wird die Reaktionslösung von Ethanol abdestilliert, mit Wasser verdünnt, bei Eiskühlung mit 1 N Salzsäure auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösemittels wird das Rohprodukt (4,03 g) an Kieselgel 60 mit Methylenchlorid unter Zusatz von wenig Methanol im  
5 Verhältnis 20:1 bis 20:2,5 chromatographiert.

Ausbeute: 2,73 g (78,1 %)

MS (ESI): 486 ( $[M+H]^+$ , 100 %)

HPLC:  $R_t = 4,58$  (85,1 %)

0,5 %  $HClO_4$ /Acetonitril

10 Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

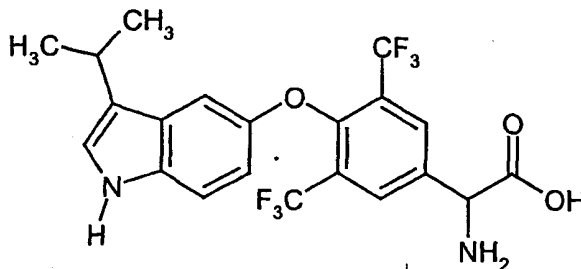
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.26$  (d, 6H); 3.06 (quin., 1H); 5.29 (s, 1H); 6.23 (s, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.8 (breites s, 1H); 7.97 (s, 2H); 8.27 (breites s, 1H).  
15

### Beispiel 19

DL-Amino- $\{4-[(3\text{-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy}]-3,5\text{-bis-trifluormethyl-phenyl}\}$ -essigsäure

20



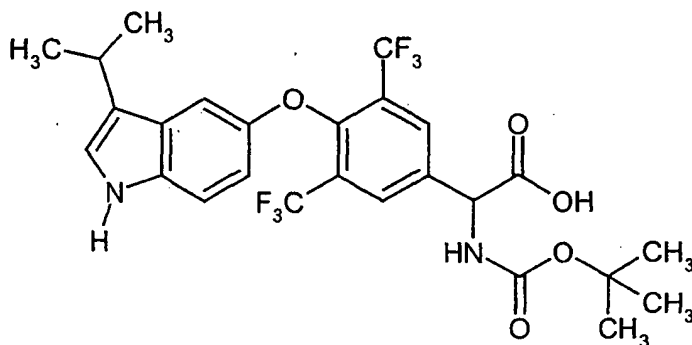
1,0 g (2,06 mmol) Hydantoin aus Beispiel 18 werden mit 0,493 g (20,6 mmol) Lithiumhydroxid in 15 ml Wasser über Nacht auf 100°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt und direkt weiter mit Di-tert.-butyl-dicarbonat umgesetzt (Beispiel 20).  
25

$R_f$ : 0,39 (Methylenchlorid : Methanol = 8:2)

**Beispiel 20**

DL-tert.-Butoxycarbonylamino-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluoromethylphenyl}-essigsäure

5



Die Reaktionslösung aus Beispiel 19 (ca. 2,06 mmol = 100%) wird mit 50 ml Dioxan versetzt und bei 0°C mit 0,899 g (4,12 mmol) Di-tert.-butyl-dicarbonat gelöst in 5 ml Dioxan tropfenweise umgesetzt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Nach Abdestillieren von Dioxan wird die Reaktionslösung bei 0°C mit 1 N Salzsäure auf pH 2 angesäuert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (1,234 g) wird an Kieselgel 60 mit Methylenchlorid/-Methanol (9:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 0,271 g (23,5 %)

Es wird eine 2. Fraktion von 0,531 g (HPLC-Gehalt: 64,0 %) erhalten.

MS (LC-MS): 561 ( $[M+H]^+$ , 100 %)

HPLC:  $R_t = 0,503$  (91,4 %)

0,5 %  $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

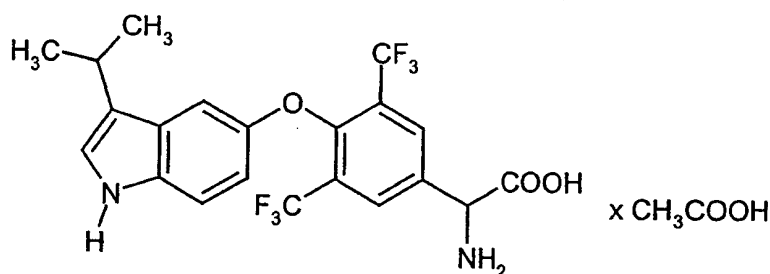
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

20

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 1.18 (d, 6H); 1.38 (s, 9H); 2.93 (m, 1H); 3.33 (breites s, 1H); 4.99 (d, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.1 (s, 2H); 10.75 (s, 1H).

## 5 Beispiel 21

DL-Amino-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-essigsäure Acetat-Salz



10

0,526 g (0,945 mmol) tert.-Butoxycarbonyl-geschützte Aminosäure aus Beispiel 20 werden in 7 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und unter Argon tropfenweise mit 7 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird danach 45 Min. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend zu einem Öl eingeeengt, der ölige Rückstand mit Ether verrührt und Ether abdestilliert.

15

Ausbeute: 0,526 g (als Trifluoracetat-Salz)

Der Rückstand wird in 20 %-iger Essigsäure (20 ml) unter Zusatz von 10 ml Methanol gelöst und über eine mit 80 ml Amberlite IR-67 (Acetat-Form; Fluka) gefüllte Säule geschickt. Anschließend wird mit Wasser-Methanol-Gemisch (1:1) nachgewaschen, das Eluat im Vakuum von Methanol befreit und lyophilisiert.

20

Ausbeute: 120 mg (27,8 %)

MS (EI): 460 ( $[M]^+$ , 14 %)

HPLC:  $R_t$  = 4,29 (79,8 %)

25

0,5 %  $\text{HClO}_4$  / Acetonitril

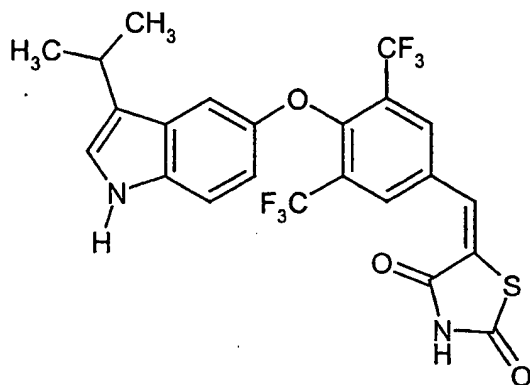
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

**Beispiel 22**

5- $\{4-[(3\text{-Isopropyl-1H-indol-5-yl})\text{oxy}]-3,5\text{-bis-trifluormethyl-benzyliden}\}$ -thiazolidin-2,4-dion

5



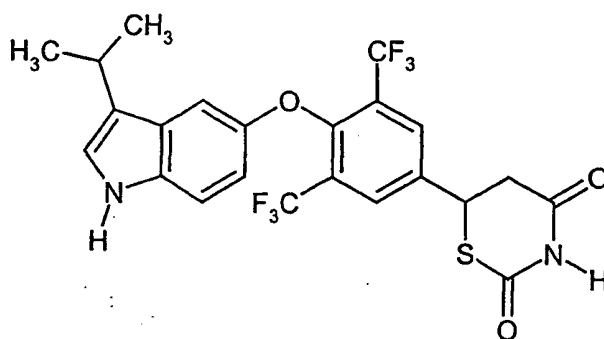
Eine Mischung von 0,52 g (1,25 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V, 0,21 g (1,63 mmol) 2,4-Thiazolidin-2,4-dion, 0,2 g (1,63 mmol) Benzoesäure und 0,14 g (1,63 mmol) Piperidin in 47,5 ml Toluol werden über Nacht in Gegenwart von Molekularsieb 4Å-Pulver unter Rückfluss gekocht. Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 47,5 ml Toluol verdünnt, vom Molekularsieb abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen. Das organische Filtrat wird zweimal mit Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Durch Chromatographie an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (10:1) im isokratischen Modus erhält man das Thiazolidindion-Derivat.

Ausbeute: 50 mg (4,9 %)  
 MS (ESI): 515 ( $[M+H]^+$ , 100 %)  
 HPLC:  $R_t = 3,72$  (63,2 %)  
 0,3 g 30 %ige HCl pro 1 l  $H_2O$   
 Symmetry-Säule C18 (150 x 2,1 mm)  
 Fluss: 0,9 ml/Min.; 210 nm

20

**Beispiel 23**

6-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-[1,3]-thiazinan-2,4-dion



5

Das Thiazin-Derivat entsteht als weiteres Produkt bei der Herstellung des Benzyliden-2,4-thiazolidin-dion-Derivates (Beispiel 22).

Ausbeute: 0,123 g (14,7 %)

10 MS (LC): 517 ( $[M+H]^+$ , 100 %)

HPLC:  $R_t = 3,26$  (77,3 %)

0,3 g 30%ige HCl pro 1 l H<sub>2</sub>O

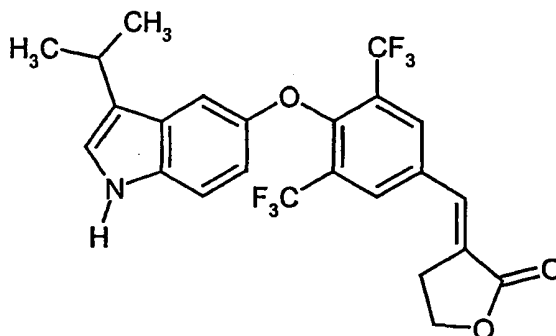
Symmetry-Säule C18 (150 x 2,1 mm)

Fluss: 0,9 ml/Min.; 210 nm

15

**Beispiel 24**

3-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-benzyliden}-dihydrofuran-2-on



20

0,36 g (0,87 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V werden in 10 ml Toluol gelöst und 0,36 g (1,04 mmol) Butyrolactonyliden-triphenylphosphoran portionsweise eingetragen. Nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch  
5 filtriert, das Filtrat auf die Hälfte des Volumens eingengt und an Kieselgel 60 mittels Toluol / Ethylacetat (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,334 g (72,5 %)

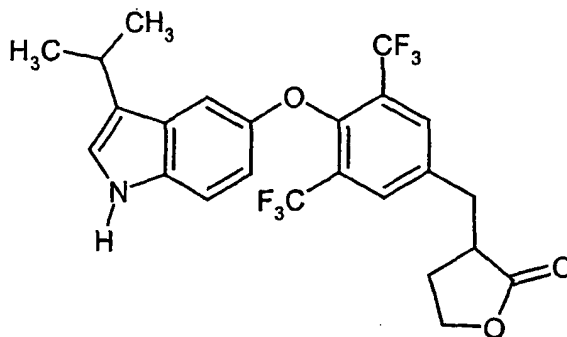
MS (DCI): 501 ( $[M+NH_4]^+$ , 100 %)

R<sub>f</sub>: 0,87 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.27 (d, 6H); 3.05 (quin, 1H); 3.31 (sext, 2H); 4.55 (t, 2H); 6.71 (dd, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.84 (breites s, 1H); 8.03 (s, 2H).

### Beispiel 25

3-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl}-dihydrofuran-2-on



0,2 g (0,38 mmol) Benzyliden-Verbindung aus Beispiel 24 werden in 100 ml Methanol gelöst und 18 Stunden lang in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromato-

- 87 -

graphie an Kieselgel 60 im isokratischen Gradienten-Modus mit Toluol/Ethylacetat (10:1).

Ausbeute: 94 mg (48,7 %)

MS (ESI): 486 ( $[M+H]^+$ , 100 %)

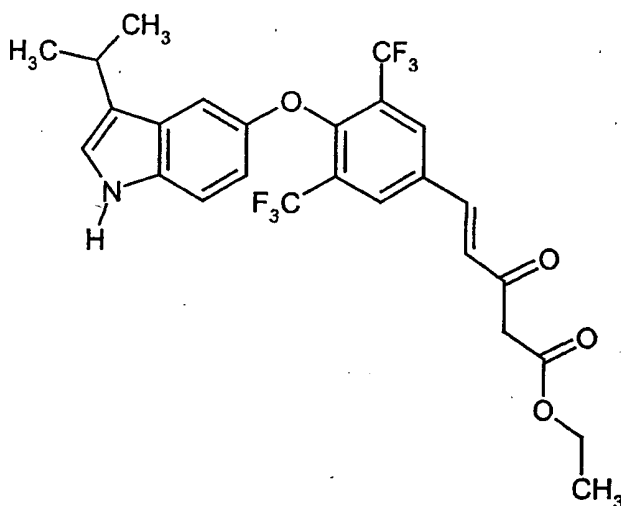
5 R<sub>f</sub>: 0,35 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.28 (d, 6H); 2.04 (m, 1H); 2.37 (m, 1H); 2.91 (m, 2H); 3.05 (quin, 1H); 3.4 (quart, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.39 (sext, 1H); 6.69 (dd, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.77 (s, 2H); 7.8 (s, 1H).

10

### Beispiel 26

5-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-3-oxo-pent-4-en-carbonsäure-ethylester



15

Analog zur Vorschrift des Beispiels 24 werden 0,35 g (0,84 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V mit 0,36 g (0,93 mmol) 4-(Triphenylphosphoranylidene)-acetessigsäure-ethylester in 10 ml Toluol 2 Tage bei Raumtemperatur und danach 18 Stunden bei 75°C und 6 Stunden bei 120°C umgesetzt. Das Rohprodukt wird durch Säulen-

20 chromatographie an Kieselgel 60 mit Toluol gereinigt.

Ausbeute: 0,24 g (47,3 %)



MS (ESI): 528 ( $[M+H]^+$ , 100 %)

HPLC:  $R_t = 6,00$  (27,3 %) und  $R_t = 5,35$  (51,2 %); E/Z-Gemisch

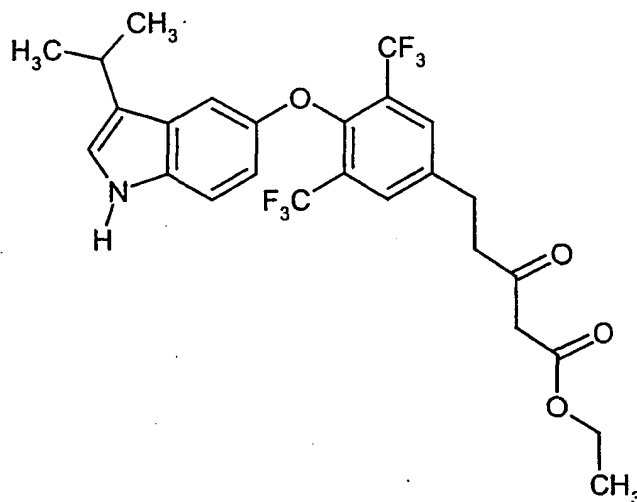
0,5 %  $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

### Beispiel 27

5-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-3-oxo-pentan-carbonsäure-ethylester



Analog zur Vorschrift des Beispiels 25 werden 0,2 g (0,38 mmol) 3-Oxopenten-4-carbonsäurederivat aus Beispiel 26 über Nacht in Methanol mit Palladium auf Aktiv-Kohle unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (10:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 89 mg (38,6 %)

MS (ESI): 530 ( $[M+H]^+$ , 100 %)

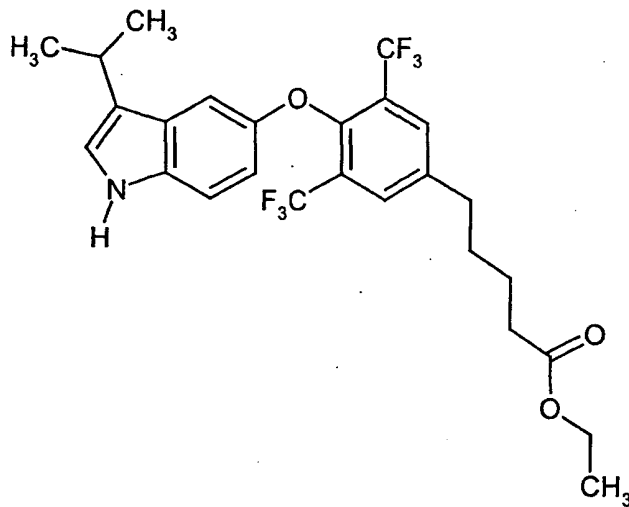
$R_f$ : 0,37 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.28$  (d und t, 9H); 3.03 (m, 5H); 3.49 (s, 2H); 4.2 (quart, 2H); 6.7 (dd, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.73 (s, 2H); 7.8 (s, 1H).

**Beispiel 28**

5- $\{4-[(3\text{-Isopropyl-1H-indol-5-yl})\text{oxy}]-3,5\text{-bis-trifluormethyl-phenyl}\}$ -pentan-carbonsäure-ethylester

5



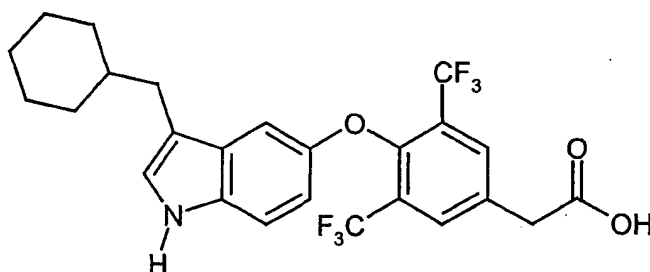
Das Pentan-carbonsäurederivat entsteht als Nebenprodukt bei der katalytischen Hydrierung des 3-Oxo-pentan-carbonsäurederivates in Beispiel 27.

10 Ausbeute: 15 mg (6,2 %)  
MS (ESI): 516 ( $[M+H]^+$ , 100 %)  
R<sub>f</sub>: 0,4 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

15  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28 (d und t, 9H); 1.73 (quin, 3H); 2.39 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 3.04 (sext, 2H); 4.15 (quart, 2H); 6.7 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.71 (s, 2H); 7.8 (breites s, 1H).

**Beispiel 29**

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyllessigsäure



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 17 aus 0,3 g (0,62 mmol) Phenylacetonnitrilderivat aus Beispiel XXIII, indem man das Nitril in 10 ml Dioxan löst und mit 4 ml konz. Schwefelsäure und 4 ml Wasser 4 Stunden bei 100°C behandelt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (1:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

10

Ausbeute: 65 mg (17,5 %)

MS (ESI): 500 ([M+H]<sup>+</sup>, 100 %)

HPLC: R<sub>t</sub> = 5,23 (82,6 %)

0,5 % HClO<sub>4</sub>/Acetonitril

15

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

R<sub>f</sub>: 0,29 (Toluol : Ethylacetat = 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92 (m, 2H); 1.17 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.65 (m, 4H); 2.49 (d, 2H); 3.82 (s, 2H); 6.68 (dd, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.85 (d und s, 3H).

20

In analoger Weise können hergestellt werden:

**Beispiel 30**

5 {4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 31**

{4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 32**

10 {4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 33**

{4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

15 **Beispiel 34**

{4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 35**

20 {3,5-Dimethyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 36**

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 37**

25 {3,5-Dimethyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 38**

{4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

30 **Beispiel 39**

{4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 40**

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

5

**Beispiel 41**

(4-{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 42**

(4-{[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

10

**Beispiel 43**

(4-{[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 44**

15

(4-{[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 45**

{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

20

**Beispiel 46**

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 47**

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

25

**Beispiel 48**

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 49**

30

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 50**

{3,5-Dichlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 51**

5 {4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenoxy}essigsäure

**Beispiel 52**

{3,5-Dichlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

10 **Beispiel 53**

{3,5-Dichlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 54**

15 {3,5-Dichlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 55**

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenoxy}essigsäure

**Beispiel 56**

20 (3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 57**

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

25 **Beispiel 58**

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 59**

30 (3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 60**

{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 61**

5 {3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 62**

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

10 **Beispiel 63**

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 64**

15 {3,5-Dibrom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 65**

{3,5-Dibrom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 66**

20 {3,5-Dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 67**

{3,5-Dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

25 **Beispiel 68**

{3,5-Dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 69**

30 {3,5-Dibrom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 70**

{3,5-Dibrom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 71**

5 (3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

**Beispiel 72**

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

10 **Beispiel 73**

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

**Beispiel 74**

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

15

**Beispiel 75**

[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 76**

20 [4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 77**

[4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 78**

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 79**

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

30



**Beispiel 80**

[4-[(3-Propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 81**

5 [4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 82**

[4-[(3-Pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 83**

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 84**

15 [4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 85**

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 86**

20 [4-{{3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-  
essigsäure

**Beispiel 87**

25 [4-{{3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-  
essigsäure

**Beispiel 88**

30 [4-{{3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-  
essigsäure

**Beispiel 89**

[4-{{3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

5 **Beispiel 90**

[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 91**

10 [4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 92**

15 [4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 93**

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

20 **Beispiel 94**

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 95**

25 [3-Methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 96**

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

30 **Beispiel 97**

[3-Methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 98**

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

5 **Beispiel 99**

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 100**

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10

**Beispiel 101**

[4-{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

15 **Beispiel 102**

[4-{[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 103**

20 [4-{[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 104**

25 [4-{[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 105**

{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

30 **Beispiel 106**

{3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 107**

{3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

5 **Beispiel 108**

{3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 109**

{3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

10

**Beispiel 110**

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 111**

15 {3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 112**

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

20 **Beispiel 113**

{3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 114**

{3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

25

**Beispiel 115**

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 116**

30 (3-Brom-4-{{3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 117**

(3-Brom-4-{{3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

5 **Beispiel 118**

(3-Brom-4-{{3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 119**

10 (3-Brom-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 120**

{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

15 **Beispiel 121**

{3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 122**

20 {3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 123**

{3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 124**

25 {3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 125**

{3-Chlor-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

30 **Beispiel 126**

{4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 127**

{3-Chlor-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 128**

{3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 129**

{3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 130**

{4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenoxy}essigsäure

**Beispiel 131**

(3-Chlor-4- {[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 132**

(3-Chlor-4- {[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 133**

(3-Chlor-4- {[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 134**

(3-Chlor-4- {[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

**Beispiel 135**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

**Beispiel 136**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

**Beispiel 137**

5 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

**Beispiel 138**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

10 **Beispiel 139**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

**Beispiel 140**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

15

**Beispiel 141**

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenoxy} essigsäure

**Beispiel 142**

20 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

**Beispiel 143**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

25 **Beispiel 144**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

**Beispiel 145**

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenoxy} essigsäure

30

**Beispiel 146**

(3-Brom-5-chlor-4- {[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 147**

5 (3-Brom-5-chlor-4- {[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 148**

(3-Brom-5-chlor-4- {[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

10 **Beispiel 149**

(3-Brom-5-chlor-4- {[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 150**

15 [3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 151**

3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 152**

20 [3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 153**

[3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 154**

[3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 155**

30 [3-Chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure



**Beispiel 156**

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 157**

5 [3-Chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 158**

[3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 159**

[3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 160**

15 [4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 161**

[3-Chlor-4-{{3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)-phenoxy]essigsäure

20 **Beispiel 162**

[3-Chlor-4-{{3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 163**

25 [3-Chlor-4-{{3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 164**

30 [3-Chlor-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 165**

[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 166**

5 [3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 167**

[3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 168**

[3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 169**

15 [3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 170**

[3-Brom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 171**

20 [3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 172**

[3-Brom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 173**

[3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 174**

30 [3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 175**

[3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 176**

5 [3-Brom-4-{{3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-  
essigsäure

**Beispiel 177**

10 [3-Brom-4-{{3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-  
essigsäure

**Beispiel 178**

15 [3-Brom-4-{{3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-  
essigsäure

**Beispiel 179**

[3-Brom-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-  
essigsäure

**Beispiel 180**

20 ({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}sulfanyl)essigsäure

**Beispiel 181**

25 ({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}sulfanyl)essigsäure

**Beispiel 182**

(({3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}sulfanyl)essigsäure

**Beispiel 183**

30 {[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl}sulfanyl)-  
essigsäure

**Beispiel 184**

{[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}-  
essigsäure

5

**Beispiel 185**

((3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)sulfanyl)essigsäure

**Beispiel 186**

10 ((3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)sulfanyl)essigsäure

**Beispiel 187**

((3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl)sulfanyl)essigsäure

15

**Beispiel 188**

{[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}-  
essigsäure

**Beispiel 189**

20 {[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}-  
essigsäure

**Beispiel 190**

25 N-[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]glycin

**Beispiel 191**

N-[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]glycin

**Beispiel 192**

30 N-{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycin

**Beispiel 193**

N-{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}glycin

**Beispiel 194**

5 N-{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}glycin

**Beispiel 195**

N-[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]glycin

10 **Beispiel 196**

N-[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]glycin

**Beispiel 197**

15 N-{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycin

**Beispiel 198**

N-{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycin

**Beispiel 199**

20 N-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycin

**Beispiel 200**

3-[[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure  
25

**Beispiel 201**

3-[[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure

**Beispiel 202**

3-({3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxo-propionsäure

**5 Beispiel 203**

3-({3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-3-oxopropionsäure

**Beispiel 204**

10 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-3-oxopropionsäure

**Beispiel 205**

15 3-{[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure

**Beispiel 206**

20 3-{[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure

**Beispiel 207**

3-({3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropionsäure

**25 Beispiel 208**

3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropionsäure

**Beispiel 209**

30 3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)-3-oxopropionsäure

**Beispiel 210**

3- {[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

5

**Beispiel 211**

3- {[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

10

**Beispiel 212**

3- ({3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-2-oxopropionsäure

**Beispiel 213**

15

3- ({3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-2-oxopropionsäure

**Beispiel 214**

20

3- ({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-2-oxopropionsäure

**Beispiel 215**

3- {[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

25

**Beispiel 216**

3- {[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

**Beispiel 217**

3-({3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-2-oxopropion-  
säure

**Beispiel 218**

3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-2-oxopropion-  
säure

**Beispiel 219**

3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)-2-oxopropion-  
säure

**Beispiel 220**

3-[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]propion-  
säure

**Beispiel 221**

3-[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]propion-  
säure

**Beispiel 222**

3-{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}propionsäure

**Beispiel 223**

3-{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}propionsäure

**Beispiel 224**

3-{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}propionsäure



**Beispiel 225**

3-[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-propionsäure

5 **Beispiel 226**

3-[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]propionsäure

**Beispiel 227**

3-{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}propionsäure

10

**Beispiel 228**

3-{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}propionsäure

**Beispiel 229**15 

3-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}propionsäure

**Beispiel 230**

[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 231**

[3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 232**

[3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

25

**Beispiel 233**

[3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 234**30 

[3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 235**

[3-Chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 236**

5 [4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 237**

[3-Chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 238**

[3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 239**

15 [3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 240**

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 241**

20 [3-Chlor-4- {[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 242**

25 [3-Chlor-4- {[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 243**

30 [3-Chlor-4- {[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 244**

[3-Chlor-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 245**

[4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 246**

10 [3-Chlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 247**

15 [3-Chlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 248**

[3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 249**

[3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

**Beispiel 250**

25 [3-Chlor-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)-phenyl]-essigsäure

**Beispiel 251**

30 [3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 252**

[3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 253**

5 [3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 254**

[3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 255**

[3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 256**

15 [3-Brom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 257**

[3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 258**

20 [3-Brom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 259**

[3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

25 **Beispiel 260**

[3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 261**

30 [3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 262**

[3-Brom-4-{{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 263**

[3-Brom-4-{{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 264**

10 [3-Brom-4-{{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 265**

15 [3-Brom-4-{{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 266**

[4-[(3-benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-brom-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 267**

[3-Brom-4-{{[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 268**

25 [3-Brom-4-{{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 269**

30 [3-Brom-4-((3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl)oxy)-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 270**

[3-Brom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

**Beispiel 271**

[3-Brom-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 272**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 273**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 274**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 275**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 276**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 277**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 278**

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenyl}essigsäure

**Beispiel 279**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 280**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

5 **Beispiel 281**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 282**

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenyl}essigsäure

10

**Beispiel 283**

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 284**

15 (3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 285**

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

20 **Beispiel 286**

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 287**

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-brom-5-chlorphenyl}essigsäure

25

**Beispiel 288**

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 289**

30 (3-Brom-5-chlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 290**

[3-Brom-5-chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-essigsäure

**5 Beispiel 291**

[3-Brom-5-chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 292**

10 (3-Brom-5-chlor-4-{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 293**

{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} essigsäure

**15 Beispiel 294**

{3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} essigsäure

**Beispiel 295**

20 {3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} essigsäure

**Beispiel 296**

{3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} essigsäure

**Beispiel 297**

25 {3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} essigsäure

**Beispiel 298**

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} essigsäure

**30 Beispiel 299**

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} essigsäure



**Beispiel 300**

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 301**

{3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 302**

{3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

10

**Beispiel 303**

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 304**

15 (3-Brom-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

**Beispiel 305**

(3-Brom-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

**Beispiel 306**

(3-Brom-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

**Beispiel 307**

(3-Brom-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

25

**Beispiel 308**

{4-[(3-benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-brom-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 309**

30 (3-Brom-4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

**Beispiel 310**

(3-Brom-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)essigsäure

**Beispiel 311**

5 [3-Brom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 312**

10 [3-Brom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]essig-  
säure

**Beispiel 313**

(3-Brom-5-methyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 314**

15 {3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 315**

20 {3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 316**

{3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 317**

25 {3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 318**

{3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 319**

30 {3-Chlor-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 320**

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenyl}essigsäure

5 **Beispiel 321**

{3-Chlor-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 322**

{3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

10

**Beispiel 323**

{3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 324**15 

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 325**

(3-Chlor-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

20 **Beispiel 326**

(3-Chlor-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

**Beispiel 327**

(3-Chlor-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

25

**Beispiel 328**

(3-Chlor-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

**Beispiel 329**30 

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenyl}essigsäure

**Beispiel 330**

(3-Chlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)essigsäure

**Beispiel 331**

5 (3-Chlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)essigsäure

**Beispiel 332**

[3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-  
essigsäure

10

**Beispiel 333**

[3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-  
essigsäure

15 **Beispiel 334**

(3-Chlor-5-methyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 335**

[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20

**Beispiel 336**

[4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 337**

25 [4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 338**

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

30 **Beispiel 339**

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 340**

[3-Methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

5 **Beispiel 341**

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 342**

[3-Methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10

**Beispiel 343**

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 344**15 

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 345**

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 346**

[4-{{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 347**25 

[4-{{[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 348**30 

[4-{{[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 349**

[4-{{3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 350**

[4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 351**

[4-{{3-(4-Fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 352**

[4-{{3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 353**

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3-methyl-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

**Beispiel 354**

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3-methyl-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

**Beispiel 355**

[3-Methyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)-phenyl]-essigsäure

**Beispiel 356**

[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 357**

[4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 358**

5 [4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 359**

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 360**

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 361**

[4-[(3-Propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

15

**Beispiel 362**

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 363**

20 [4-[(3-Pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 364**

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

25 **Beispiel 365**

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 366**

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

30

**Beispiel 367**

[4- {[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 368**

[4- {[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 369**

10 [4- {[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 370**

15 [4- {[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 371**

[4- [(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 372**

[4- {[3-(4-Fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 373**

25 [4- {[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 374**

[4- ((3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl)oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure



**Beispiel 375**

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**5 Beispiel 376**

[4-{{3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

**Beispiel 377**

{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

10

**Beispiel 378**

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 379**

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

15

**Beispiel 380**

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 381**

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

20

**Beispiel 382**

{3,5-Dibrom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

25

**Beispiel 383**

{3,5-Dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 384**

{3,5-Dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

30

**Beispiel 385**

{3,5-Dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 386**

5 {3,5-Dibrom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 387**

{3,5-Dibrom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

10 **Beispiel 388**

(3,5-Dibrom-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 389**

15 (3,5-Dibrom-4-{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 390**

(3,5-Dibrom-4-{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 391**

20 (3,5-Dibrom-4-{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 392**

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dibromphenyl}essigsäure

25 **Beispiel 393**

(3,5-Dibrom-4-{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 394**

30 (3,5-Dibrom-4-{[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 395**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

**Beispiel 396**

5 [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

**Beispiel 397**

(3,5-Dibrom-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

10 **Beispiel 398**

{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 399**

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

15

**Beispiel 400**

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 401**

20 {3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 402**

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

25

**Beispiel 403**

{3,5-Dichlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 404**

30 {4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenyl}essigsäure

**Beispiel 405**

{3,5-Dichlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 406**

5 {3,5-Dichlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 407**

{3,5-Dichlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

10 **Beispiel 408**

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenyl}essigsäure

**Beispiel 409**

15 (3,5-Dichlor-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

**Beispiel 410**

(3,5-Dichlor-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

**Beispiel 411**

20 (3,5-Dichlor-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

**Beispiel 412**

(3,5-Dichlor-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

25 **Beispiel 413**

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenyl}essigsäure

**Beispiel 414**

30 (3,5-Dichlor-4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

**Beispiel 415**

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 416**

5 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

**Beispiel 417**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 418**

(3,5-Dichlor-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 419**

15 {4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

**Beispiel 420**

{4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

**Beispiel 421**

20 {4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

**Beispiel 422**

{4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

25 **Beispiel 423**

{4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

**Beispiel 424**

30 {3,5-Dimethyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 425**

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

**Beispiel 426**

5 {3,5-Dimethyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

**Beispiel 427**

{4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

10 **Beispiel 428**

{4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

**Beispiel 429**

15 {4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

**Beispiel 430**

(4-{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

**Beispiel 431**

20 (4-{[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

**Beispiel 432**

(4-{[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

25 **Beispiel 433**

(4-{[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

**Beispiel 434**

30 {4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

**Beispiel 435**

(4- {[3-(4-Fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

**Beispiel 436**

5 (4- {[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

**Beispiel 437**

[4-( {3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

10 **Beispiel 438**

[4-( {3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

**Beispiel 439**

15 (3,5-Dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 440**

(3,5-Dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 441**

20 (3,5-Dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 442**

(3,5-Dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

25 **Beispiel 443**

[4- {[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-is(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 444**

30 (3,5-Dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 445**

3,5-Dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 446**

5 (3,5-Dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 447**

[4- {[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 448**

3,5-Dimethyl-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

**Beispiel 449**

3,5-Dichlor-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

15

**Beispiel 450**

3,5-Dibrom-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

**Beispiel 451**

20 O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

**Beispiel 452**

3,5-Dimethyl-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

25 **Beispiel 453**

3,5-Dichlor-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

**Beispiel 454**

3,5-Dibrom-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

30

**Beispiel 455**

O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin



**Beispiel 456**

(3,5-Dimethyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)methansulfonsäure

**Beispiel 457**

5 (3,5-Dichlor-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)methansulfonsäure

**Beispiel 458**

(3,5-Dibrom-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)methansulfonsäure

10 **Beispiel 459**

[4-{{3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methan-sulfonsäure

**Beispiel 460**

15 [(3,5-Dimethyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)sulfanyl]essig-säure

**Beispiel 461**

20 [(3,5-Dichlor-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)sulfanyl]essigsäure

**Beispiel 462**

[(3,5-Dibrom-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)sulfanyl]essigsäure

**Beispiel 463**

25 {{4-{{3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl}sul-fanyl}-essigsäure

**Beispiel 464**

30 (2R)-Amino(3,5-dimethyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethan-säure

**Beispiel 465**

(2R)-Amino(3,5-dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)ethansäure

**5 Beispiel 466**

(2R)-Amino(3,5-dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)ethansäure

**Beispiel 467**

10 (2R)-Amino[4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 468**

15 (2S)-Amino(3,5-dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

**Beispiel 469**

20 (2S)-Amino(3,5-dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)ethansäure

**Beispiel 470**

(2S)-Amino(3,5-dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

**25 Beispiel 471**

(2S)-Amino[4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 472**

30 [4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]essigsäure

**Beispiel 473**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 474**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 475**

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 476**

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

**Beispiel 477**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

**Beispiel 478**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

**Beispiel 479**

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**Beispiel 480**

O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-D-tyrosin

**Beispiel 481**

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

**Beispiel 482**

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

**Beispiel 483**

5 O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

**Beispiel 484**

O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-L-tyrosin

10 **Beispiel 485**

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

**Beispiel 486**

15 3,5-Dibrom-O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

**Beispiel 487**

O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

**Beispiel 488**

20 [4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]methan-  
sulfonsäure

**Beispiel 489**

25 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]methan-  
sulfonsäure

**Beispiel 490**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]methan-  
sulfonsäure

**Beispiel 491**

[4-( {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methansulfonsäure

5 **Beispiel 492**

{[4-( {3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]sulfanyl}-essigsäure

**Beispiel 493**

10 {[3,5-Dichlor-4-( {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]sulfanyl}-essigsäure

**Beispiel 494**

15 {[3,5-Dibrom-4-( {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]sulfanyl}-essigsäure

**Beispiel 495**

{[4-( {3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-sulfanyl}essigsäure

20

**Beispiel 496**

(2R)-Amino[4-( {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]-ethansäure

25 **Beispiel 497**

(2R)-Amino[3,5-dichlor-4-( {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]-ethansäure

**Beispiel 498**

30 (2R)-Amino[3,5-dibrom-4-( {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]-ethansäure

**Beispiel 499**

(2R)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

5

**Beispiel 500**

(2S)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]-ethansäure

10

**Beispiel 501**

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

**Beispiel 502**

15

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

**Beispiel 503**

20

(2S)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

**Beispiel 504**

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]essigsäure

25

**Beispiel 505**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 506**

30

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

**Beispiel 507**

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phen-  
oxy]-essigsäure

5 **Beispiel 508**

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

**Beispiel 509**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

10

**Beispiel 510**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

**Beispiel 511**

15 [4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 512**

O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-D-tyrosin

20

**Beispiel 513**

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

**Beispiel 514**

25 3,5-Dibrom-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

**Beispiel 515**

O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

30 **Beispiel 516**

O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-L-tyrosin

**Beispiel 517**

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

**Beispiel 518**

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

**Beispiel 519**

O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

**Beispiel 520**

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]methan-sulfonsäure

**Beispiel 521**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

**Beispiel 522**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

**Beispiel 523**

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methansulfonsäure

**Beispiel 524**

{[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]sul-fanyl}-essigsäure



**Beispiel 525**

{[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfonyl}-  
essigsäure

**5 Beispiel 526**

{[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfonyl}-  
essigsäure

**Beispiel 527**

10 {[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-sulfonyl}essigsäure

**Beispiel 528**

(2R)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethyl-  
15 phenyl]ethansäure

**Beispiel 529**

(2R)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-  
phenyl]ethansäure

20

**Beispiel 530**

(2R)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-  
phenyl]ethansäure

**25 Beispiel 531**

(2R)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluor-  
methyl)phenyl]ethansäure

**Beispiel 532**

30 (2S)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethyl-  
phenyl]ethansäure

**Beispiel 533**

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

5

**Beispiel 534**

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

10

**Beispiel 535**

(2S)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

**Beispiel 536**

[3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]-essigsäure

15

**Beispiel 537**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

20

**Beispiel 538**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

25

**Beispiel 539**

[4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenoxy]essigsäure

**Beispiel 540**

[3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

**5 Beispiel 541**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

**Beispiel 542**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

10

**Beispiel 543**

[4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

**15 Beispiel 544**

3,5-Dimethyl-O- {3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

**Beispiel 545**

3,5-Dichlor-O- {3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

20

**Beispiel 546**

3,5-Dibrom-O- {3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

**Beispiel 547**

25 O- {3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

**Beispiel 548**

3,5-Dimethyl-O- {3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

**30 Beispiel 549**

3,5-Dichlor-O- {3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

**Beispiel 550**

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

**Beispiel 551**

O-{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

**Beispiel 552**

10 [3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-  
sulfonsäure

**Beispiel 553**

15 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-  
sulfonsäure

**Beispiel 554**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-  
sulfonsäure

**Beispiel 555**

20 [4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phe-  
nyl]-methansulfonsäure

**Beispiel 556**

25 {[3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-  
sulfanyl}essigsäure

**Beispiel 557**

30 {[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sul-  
fanyl}-essigsäure

**Beispiel 558**

{[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfanyl}-essigsäure

5 **Beispiel 559**

{[4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}essigsäure

**Beispiel 560**

10 (2R)-Amino[3,5-dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 561**

15 (2R)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 562**

(2R)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

20

**Beispiel 563**

(2R)-Amino[4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]ethansäure

25 **Beispiel 564**

(2S)-Amino[3,5-dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 565**

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

5 **Beispiel 566**

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 567**

10 (2S)-Amino[4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]ethansäure

**Beispiel 568**

15 (3,5-Dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 569**

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 570**

20 (3,5-Dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

**Beispiel 571**

[4-{{3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

25

**Beispiel 572**

(3,5-Dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 573**

30 (3,5-Dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 574**

(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 575**

5 [4-{{3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 576**

10 3,5-Dimethyl-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

**Beispiel 577**

3,5-Dichlor-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

**Beispiel 578**

15 3,5-Dibrom-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

**Beispiel 579**

O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

20 **Beispiel 580**

3,5-Dimethyl-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

**Beispiel 581**

25 3,5-Dichlor-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

**Beispiel 582**

3,5-Dibrom-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

**Beispiel 583**

30 O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

**Beispiel 584**

(3,5-Dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)methansulfonsäure

**5 Beispiel 585**

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)methansulfonsäure

**Beispiel 586**

10 (3,5-Dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)methansulfonsäure

**Beispiel 587**

15 [4-{{3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methansulfonsäure

**Beispiel 588**

20 [(3,5-Dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)sulfonyl]-essigsäure

**Beispiel 589**

[(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)sulfonyl]-essigsäure

**25 Beispiel 590**

[(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)sulfonyl]-essigsäure



**Beispiel 591**

{[4-{{3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-sulfonyl}essigsäure

5 **Beispiel 592**

(2R)-Amino(3,5-dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethansäure

**Beispiel 593**

10 (2R)-Amino(3,5-dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethansäure

**Beispiel 594**

15 (2R)-Amino(3,5-dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethansäure

**Beispiel 595**

(2R)-Amino[4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure  
20

**Beispiel 596**

(2S)-Amino(3,5-dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethansäure

25 **Beispiel 597**

(2S)-Amino(3,5-dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethansäure

**Beispiel 598**

30 (2S)-Amino(3,5-dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethansäure

**Beispiel 599**

(2S)-Amino[4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

5

**Beispiel 600**

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]-essigsäure

10

**Beispiel 601**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 602**

15

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]-essigsäure

**Beispiel 603**

20

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenoxy]essigsäure

**Beispiel 604**

25

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]-essigsäure

**Beispiel 605**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

**Beispiel 606**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 607**

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

**Beispiel 608**

10 O-{3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-D-tyrosin

**Beispiel 609**

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

15 **Beispiel 610**

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

**Beispiel 611**

O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

20

**Beispiel 612**

O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-L-tyrosin

**Beispiel 613**

25 3,5-Dichlor-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

**Beispiel 614**

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

30 **Beispiel 615**

O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

**Beispiel 616**

[4-( {3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]methan-sulfonsäure

5

**Beispiel 617**

[3,5-Dichlor-4-( {3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

10

**Beispiel 618**

[3,5-Dibrom-4-( {3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

**Beispiel 619**

[4-( {3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]methansulfonsäure

15

**Beispiel 620**

{[4-( {3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]-sulfanyl}essigsäure

20

**Beispiel 621**

{[3,5-Dichlor-4-( {3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]-sulfanyl}essigsäure

25

**Beispiel 622**

{[3,5-Dibrom-4-( {3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]-sulfanyl}essigsäure

**Beispiel 623**

{[4-(3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]sulfanyl}essigsäure

5 **Beispiel 624**

(2R)-Amino[4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethyl-phenyl]ethansäure

**Beispiel 625**

10 (2R)-Amino[3,5-dichlor-4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 626**

15 (2R)-Amino[3,5-dibrom-4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 627**

(2R)-Amino[4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure  
20

**Beispiel 628**

(2S)-Amino[4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethyl-phenyl]ethansäure

25 **Beispiel 629**

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 630**

30 (2S)-Amino[3,5-dibrom-4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

**Beispiel 631**

(2S)-Amino[4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

5

**Beispiel 632**

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

10

**Beispiel 633**

{3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

**Beispiel 634**

15

{3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

**Beispiel 635**

{3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenoxy}essigsäure

20

**Beispiel 636**

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-essigsäure

25

**Beispiel 637**

{3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-essigsäure

**Beispiel 638**

{3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-essigsäure

**5 Beispiel 639**

{3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenyl} essigsäure

**Beispiel 640**

10 3,5-Dimethyl-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

**Beispiel 641**

3,5-Dichlor-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

**15 Beispiel 642**

3,5-Dibrom-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

**Beispiel 643**

20 3,5-Bis(trifluormethyl)-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

**Beispiel 644**

3,5-Dimethyl-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

**25 Beispiel 645**

3,5-Dichlor-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

**Beispiel 646**

30 3,5-Dibrom-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

**Beispiel 647**

3,5-Bis(trifluormethyl)-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

5 **Beispiel 648**

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-methansulfonsäure

**Beispiel 649**

10 {3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-methansulfonsäure

**Beispiel 650**

15 {3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-methansulfonsäure

**Beispiel 651**

{3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenyl}methansulfonsäure  
20

**Beispiel 652**

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl}sulfanyl)essigsäure

25 **Beispiel 653**

{3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl}sulfanyl)essigsäure

**Beispiel 654**

30 {3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl}sulfanyl)essigsäure



**Beispiel 655**

({3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenyl}sulfanyl)essigsäure

5

**Beispiel 656**

(2R)-Amino {3,5-dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} ethansäure

10

**Beispiel 657**

(2R)-Amino {3,5-dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]phenyl} ethansäure

**Beispiel 658**

15

(2R)-Amino {3,5-dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]phenyl} ethansäure

**Beispiel 659**

20

(2R)-Amino {3,5-bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} ethansäure

**Beispiel 660**

25

(2S)-Amino {3,5-dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} ethansäure

**Beispiel 661**

(2S)-Amino {3,5-dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]phenyl} ethansäure

**Beispiel 662**

(2S)-Amino{3,5-dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}ethansäure

5 **Beispiel 663**

(2S)-Amino{3,5-bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}ethansäure

**Beispiel 664**

10 Difluor(4-{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

**Beispiel 665**

(4-{[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)(difluor)essigsäure

15 **Beispiel 666**

[4-( {3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl](difluor)-essigsäure

**Beispiel 667**

20 Difluor[4-( {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]-essigsäure

**Beispiel 668**

25 Fluor[4-( {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

**Beispiel 669**

30 [4-( {3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl](fluor)-essigsäure

**Beispiel 670**

(4- {[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)(fluor)essigsäure

**Beispiel 671**

5 Fluor(4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

**Beispiel 672**

(3-Chlor-4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenyl)(fluor)essigsäure

10 **Beispiel 673**

(3-Chlor-4- {[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenyl)(fluor)essigsäure

**Beispiel 674**

15 [3-Chlor-4- ({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-  
(fluor)-essigsäure

**Beispiel 675**

20 3-Chlor-4- ({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl](fluor)-  
essigsäure

**Beispiel 676**

[3-Chlor-4- ({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-  
(difluor)essigsäure

25

**Beispiel 677**

[3-Chlor-4- ({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-  
(difluor)essigsäure

**Beispiel 678**

(3-Chlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)(difluor)-essigsäure

5 **Beispiel 679**

(3-Chlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)(difluor)-essigsäure

**Beispiel 680**

10 (3,5-Dichlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

**Beispiel 681**

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

15 **Beispiel 682**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-essigsäure

**Beispiel 683**

20 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-essigsäure

**Beispiel 684**

25 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-essigsäure

**Beispiel 685**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-essigsäure

**Beispiel 686**

(3,5-Dichlor-4- {[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

**Beispiel 687**

5 (3,5-Dichlor-4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

**Beispiel 688**

(3,5-Dibrom-4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

10 **Beispiel 689**

(3,5-Dibrom-4- {[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

**Beispiel 690**

15 [3,5-Dibrom-4- ({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-  
essigsäure

**Beispiel 691**

[3,5-Dibrom-4- ({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-  
essigsäure  
20

**Beispiel 692**

[3,5-Dibrom-4- ({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-  
essigsäure

25 **Beispiel 693**

[3,5-Dibrom-4- ({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-  
essigsäure

**Beispiel 694**

30 (3,5-Dibrom-4- {[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

**Beispiel 695**

(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

**Beispiel 696**

5     Difluor[4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

**Beispiel 697**

10     [4-{{3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl](difluoro)-  
essigsäure

**Beispiel 698**

15     [4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-  
(difluor)essigsäure

**Beispiel 699**

Difluor[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-  
phenyl]essigsäure

20     **Beispiel 700**

Fluor[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-  
phenyl]essigsäure

**Beispiel 701**

25     [4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-  
(fluor)essigsäure

**Beispiel 702**

30     [4-{{3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-(fluor)-  
essigsäure

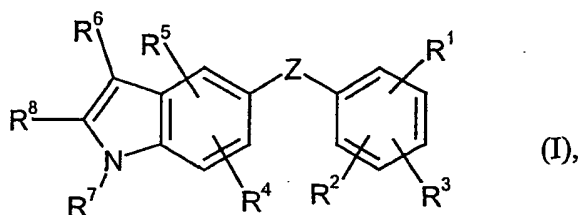
- 166 -

**Beispiel 703**

Fluor[4-{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-  
essigsäure

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

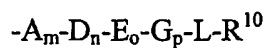


in welcher

Z für O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub> oder für NR<sup>9</sup> steht, worin R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel



steht, worin

A für O, S, NR<sup>11</sup> oder für die Gruppe -(CR<sup>12</sup>=CR<sup>13</sup>)- steht, worin R<sup>11</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, und R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bedeuten,



5 D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonylamino substituiert sein kann,

E und L unabhängig voneinander für eine C(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe stehen,

10 G für NR<sup>14</sup>, worin R<sup>14</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, oder für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino oder Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acylamino substituiert sein kann,

15 m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

20

und

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR<sup>11</sup> und E und L jeweils für eine C=O-Gruppe stehen, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

25

und

30 R<sup>10</sup> für OR<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen

Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Hetero-  
 atomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten  
 Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder ver-  
 schiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen,  
 5 Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino,  $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , Trifluormethyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  
 gegebenenfalls durch  $\text{R}^{20}$  substituiertes  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$ ,  
 $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$ , welches seinerseits gegebenenfalls  
 durch Halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$ , Trifluormethyl, Nitro  
 oder Cyano substituiert ist,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-R}^{21}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-OR}^{22}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  
 10  $-\text{SO}_2\text{-NR}^{25}\text{R}^{26}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{-R}^{27}$  und  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{-OR}^{28}$  substituiert sind,  
 wobei

$\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{R}^{26}$ ,  $\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{28}$   
 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff,  
 15 Phenyl, Benzyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$  oder  $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$  stehen,  
 die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
 verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$ ,  
 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy-carbonylamino}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkanoyloxy}$ , einen Heterocyclus oder  
 20 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes  
 Phenyl substituiert sind,

oder die Gruppe

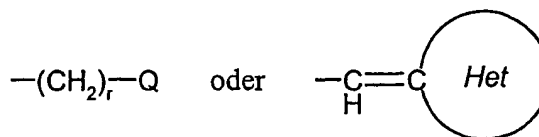
$-\text{L}-\text{R}^{10}$  für eine Gruppe der Formel  $\text{—P} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{29} \\ \text{OR}^{29} \end{matrix}$  steht, worin

25  $\text{R}^{29}$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$  bedeutet,

oder

- 170 -

R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel



steht, worin

5

Q für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der seinerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

10

r für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

15

und

der Ring *Het* einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, der gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

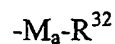
20

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder den Rest der Formel NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> stehen, wobei R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> die für R<sup>15</sup> angegebene Bedeutung haben und unabhängig voneinander mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder für eine Gruppe der Formel

- 171 -



steht, worin

5

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

10

und

$R^{32}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{10}$  hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

15

$R^7$  für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abgespalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

20

und

$R^8$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^6$  hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

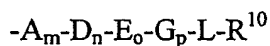
30

in welcher

Z für O, S oder CH<sub>2</sub> steht,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

10 R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15 A für O, S, NR<sup>11</sup> oder für die Gruppe -(CR<sup>12</sup>=CR<sup>13</sup>)- steht, worin R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet, und R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methoxy bedeuten,

20 D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino oder Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acylamino substituiert sein kann,

25 E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe steht,

30

5           G     für eine NH-Gruppe oder für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Chlor, Amino, Methylamino oder Acetylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

10           für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

15           für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR<sup>11</sup> und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

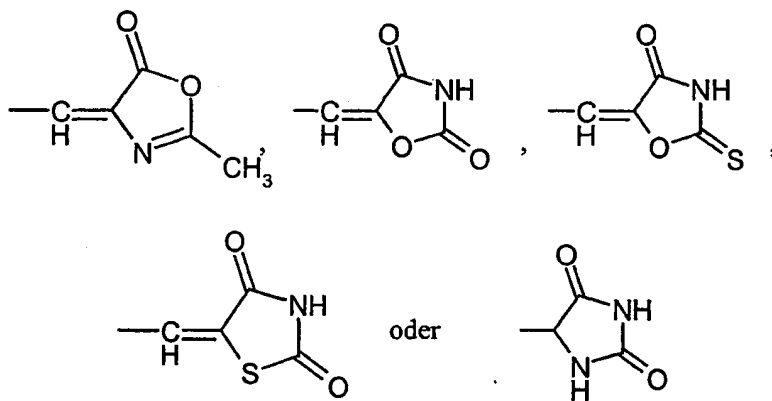
und

20           R<sup>10</sup>   für OR<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei  
25           oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls durch R<sup>20</sup> substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R<sup>21</sup>, -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup>  
30           substituiert sind, wobei

$R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  und  $R^{28}$   
 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff,  
 Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl stehen,  
 die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
 verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carb-  
 onylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder  
 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes  
 Phenyl substituiert sind,

oder

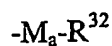
$R^3$  für eine Gruppe der Formel



steht,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen  
 oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,

$R^6$  für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel



steht, worin

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine  
Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

R<sup>32</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl,  
Naphthyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder  
Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenen-  
falls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene  
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy,  
Cyano, Nitro, Amino, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, welches seiner-  
seits gegebenenfalls durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-  
C(O)-R<sup>21</sup>, -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-  
C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> gleich oder  
verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden,  
durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls  
durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert  
sind,



- 176 -

R<sup>7</sup> für Wasserstoff steht,

und

5

R<sup>8</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

10

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

in welcher

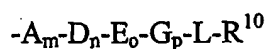
15

Z für O oder CH<sub>2</sub> steht,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

20

25 R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel



steht, worin

30

A für O, S oder NH steht,

5 D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

E für eine C(O)-Gruppe steht,

10 L für eine C(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe steht,

G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylengruppe steht,

15 m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

20 und

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

25 und

30 R<sup>10</sup> für OR<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,

Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls durch R<sup>20</sup> substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R<sup>21</sup>, -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

5

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

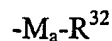
10

15

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl stehen,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel

20



steht, worin

25

M für eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

30

$R^{32}$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino,  $NR^{18}R^{19}$ , Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $-O-C(O)-R^{21}$ ,  $-C(O)-OR^{22}$ ,  $-C(O)-NR^{23}R^{24}$ ,  $-SO_2-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NH-C(O)-R^{27}$  und  $-NH-C(O)-OR^{28}$  substituiert sind, wobei

$R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  und  $R^{28}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl-amino,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

$R^7$  für Wasserstoff steht,

$R^8$  für Wasserstoff, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino,  $NR^{18}R^{19}$ , Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,  $-O-C(O)-R^{21}$ ,  $-C(O)-OR^{22}$ ,  $-C(O)-NR^{23}R^{24}$ ,

- 180 -

-SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

5 R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl-amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

15 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

in welcher

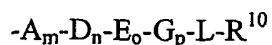
20

Z für O steht,

25 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

30 R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel

- 181 -



steht, worin

5           A       für O, S oder NH steht,

D       für eine Methylen- oder Ethylengruppe steht, die ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

10

E       für eine C(O)-Gruppe steht,

L       für eine C(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe steht,

15

G       für eine NH-Gruppe oder für eine Methylengruppe steht,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

20

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

25

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

30

- 182 -

5  $R^{10}$  für  $OR^{15}$ ,  $NR^{16}R^{17}$  oder für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, wobei  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonylamino,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder Phenyl substituiert sind,

10  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl stehen,

15  $R^6$  für Wasserstoff, Halogen,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cyclo-alkylmethyl, Phenyl, Benzyl, Pyridazinonylmethyl, Phenylsulfonyl oder Pyridylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Carboxyl oder Methoxycarbonyl substituiert sind,

20  $R^7$  für Wasserstoff steht,

25  $R^8$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

30

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in welcher

Z für CH<sub>2</sub> oder insbesondere für Sauerstoff steht,

5 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom, CF<sub>3</sub>, Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

10 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Methyl, Fluor oder Chlor oder insbesondere für Wasserstoff stehen,

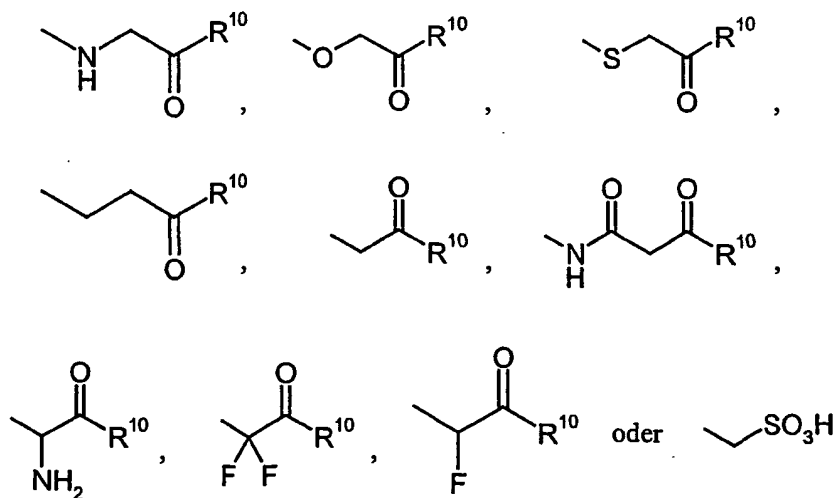
und

R<sup>7</sup> für Wasserstoff steht.

15 6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in welcher Z für Sauerstoff steht.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, in welcher R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel

20





steht, die sich in para-Position zur Brückenbindung befindet und worin  $R^{10}$  für Hydroxy steht oder der Rest  $-C(O)-R^{10}$  die angegebenen Bedeutungen von  $R^{10}$  für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure  $-C(O)-OH$  oder deren Salze abgebaut werden kann.

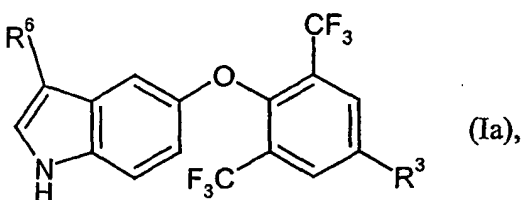
5

8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, in welcher  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7$  für Wasserstoff stehen.

10

9. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in welcher  $R^1$  und  $R^2$  beide in ortho-Position zu Z angeordnet sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen.

10. Verbindungen der Formel (Ia)



15

in welcher

20

$R^3$  für eine Gruppe der Formel  $-CH_2-C(O)-OH$ ,  $-CHF-C(O)-OH$  oder  $-CF_2-C(O)-OH$ ,

und

25

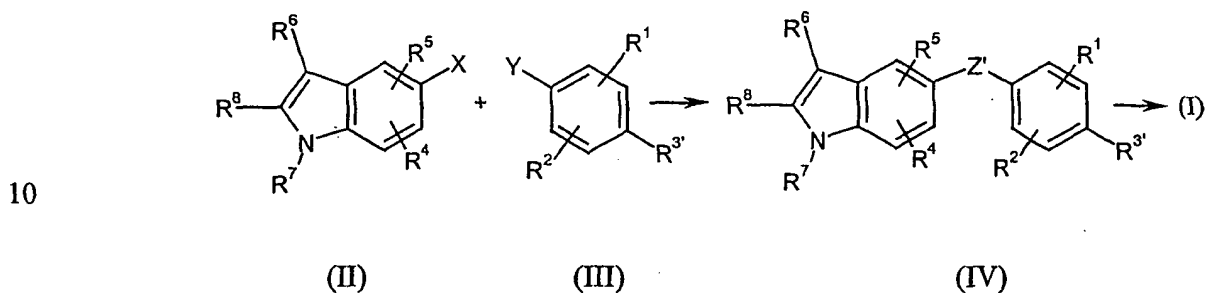
$R^6$  für geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_8)$ -Alkyl

steht, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

11. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert.
- 5 12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert, sowie mindestens einen in der Pharmakologie gebräuchlichen Hilfs- und/oder Trägerstoff.
- 10 13. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 15 14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert bei der Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheiten.
- 20 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert, bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und Hypercholesterolämie.
- 25 16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheitsformen, die mit natürlichem Schilddrüsenhormon behandelt werden können.
17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 14 bis 16 in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

18. Verfahren zur Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Patienten mit einer Verbindung wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert, behandelt.

5 19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Indol-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)



15 wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

$R^{3'}$  die für  $R^3$  angegebene Bedeutung hat oder für  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH-PG}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{O-PG}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{S-PG}$ , oder für eine Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy-carbonyl-Gruppe steht,

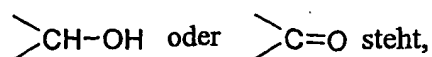
20

wobei PG für eine Schutzgruppe (Protective Group) steht,

X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B. X ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten reagiert und vice versa,

25

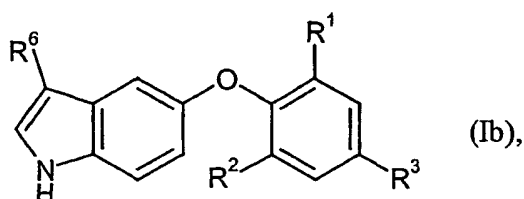
$Z'$  die für Z angegebene Bedeutung hat oder für



gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

5

## 20. Verbindungen der Formel (Ib)



in welcher

10

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

$R^3$  für eine Gruppe der Formel  $-NH-C(O)-CH_2-C(O)-R^{10}$  steht, worin

15

$R^{10}$  für Hydroxy steht oder der Rest  $-C(O)-R^{10}$  die oben angegebenen Bedeutungen von  $R^{10}$  für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure  $-C(O)-OH$  oder deren Salze abgebaut werden kann,

20

und

$R^6$  für geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_8)$ -Alkyl

steht.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/08 A61K31/404 A61P5/14 C07D403/12 C07D417/12  
C07D405/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8 September 2000 (2000-09-08) cited in the application page 47; claims 1,24; example 10 page 67, line 18 - line 21 ---	1-20
Y	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23 July 1986 (1986-07-23) cited in the application column 2, line 9 - line 14; claim 1 ---	1-20
Y	WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5 October 2000 (2000-10-05) claims 1,9 --- -/--	1-20



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2002

Date of mailing of the international search report

25/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 57919 A (UNIV CALIFORNIA) 23 December 1998 (1998-12-23) claims 1,9 ---	1-20
Y	WO 00 39077 A (GARG NEERAJ ;LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); KOEHLER KONRAD (SE);) 6 July 2000 (2000-07-06) claims 1,25,26 ---	1-20
Y	YOKOYAMA N: "Synthesis and structure-activity relationships of oxamic acid and acetic acid derivatives related to L-thyronine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 38, 1995, pages 695-707, XP002080908 ISSN: 0022-2623 the whole document ---	1-20
X	WO 00 59880 A (ABBOTT LAB) 12 October 2000 (2000-10-12) page 4, line 4 - line 12; claims 1,11; examples 85,241,256 ---	1-9, 11-13
P,X	WO 01 70687 A (FAESTE CHRISTIANE ;PERNERSTORFER JOSEF (DE); VOEHRINGER VERENA (DE) 27 September 2001 (2001-09-27) Beispiele; claims 1,2,14 ---	1-20
P,X	WO 01 72692 A (ESTEP KIMBERLY GAIL ;PFIZER PROD INC (US); ASPNES GARY ERIK (US);) 4 October 2001 (2001-10-04) page 1, line 4 - line 12; claims 1,2 page 72 -----	1-9, 11-20

## ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box no. 1.2

## Claim No. 20 (in part)

Present claim no. 20 is not clear and does not fulfil the requirements of PCT Article 6 in so far as the object for which protection is sought is not clearly defined. The functional expression "Prodrugs" (cf also pg 11, lines 18-23) does not enable a person skilled in the art to determine which technical features are necessary in order to carry out the named function. A meaningful search of the entire scope of protection sought is therefore rendered impossible. Parts of the patent claims which are directed at "Prodrugs" were not searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/14752

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0051971	A	08-09-2000	AU 2457500 A BR 0008701 A EP 1157001 A1 WO 0051971 A1 NO 20014217 A US 6326398 B1	21-09-2000 26-12-2001 28-11-2001 08-09-2000 11-10-2001 04-12-2001
EP 0188351	A	23-07-1986	AT 61581 T AU 577917 B2 AU 5221986 A CA 1319148 A1 CN 86100894 A , B DE 3678000 D1 DK 18586 A , B, EP 0188351 A2 ES 551005 D0 ES 8800157 A1 FI 860229 A GR 860122 A1 HU 40401 A2 IE 58867 B IL 77605 A JP 7103070 B JP 61167643 A KR 9311302 B1 NO 860159 A NZ 214843 A PH 22691 A PT 81844 A , B US 4826876 A US 4910305 A US 5061798 A US 4766121 A ZA 8600319 A ZW 886 A1	15-03-1991 06-10-1988 24-07-1986 15-06-1993 03-09-1986 18-04-1991 19-07-1986 23-07-1986 01-11-1987 01-01-1988 19-07-1986 19-05-1986 28-12-1986 17-11-1993 09-02-1990 08-11-1995 29-07-1986 29-11-1993 21-07-1986 24-02-1989 14-11-1988 01-02-1986 02-05-1989 20-03-1990 29-10-1991 23-08-1988 27-08-1986 13-05-1987
WO 0058279	A	05-10-2000	AU 4290800 A BR 0009431 A CZ 20013449 A3 WO 0058279 A1 EP 1165502 A1 NO 20014702 A	16-10-2000 08-01-2002 12-12-2001 05-10-2000 02-01-2002 27-09-2001
WO 9857919	A	23-12-1998	US 5883294 A AU 7823498 A EP 0991618 A1 WO 9857919 A1	16-03-1999 04-01-1999 12-04-2000 23-12-1998
WO 0039077	A	06-07-2000	AU 1885500 A BR 9916851 A CN 1337953 T CZ 20012204 A3 EP 1144370 A2 WO 0039077 A2 NO 20012931 A	31-07-2000 16-10-2001 27-02-2002 14-11-2001 17-10-2001 06-07-2000 21-08-2001
WO 0059880	A	12-10-2000	AU 4194400 A EP 1165505 A1	23-10-2000 02-01-2002



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/14752

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0059880	A		NO 20014767 A	30-11-2001
			WO 0059880 A1	12-10-2000
WO 0170687	A	27-09-2001	AU 6211301 A	03-10-2001
			WO 0170687 A1	27-09-2001
WO 0172692	A	04-10-2001	AU 3766501 A	08-10-2001
			WO 0172692 A1	04-10-2001
			US 2001051657 A1	13-12-2001

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/08 A61K31/404 A61P5/14 C07D403/12 C07D417/12  
C07D405/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ; PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8. September 2000 (2000-09-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 47; Ansprüche 1,24; Beispiel 10 Seite 67, Zeile 18 - Zeile 21 ---	1-20
Y	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23. Juli 1986 (1986-07-23) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 9 - Zeile 14; Anspruch 1 ---	1-20
Y	WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ; NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5. Oktober 2000 (2000-10-05) Ansprüche 1,9 --- -/-	1-20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. März 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/03/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 57919 A (UNIV CALIFORNIA) 23. Dezember 1998 (1998-12-23) Ansprüche 1,9 ---	1-20
Y	WO 00 39077 A (GARG NEERAJ ;LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); KOEHLER KONRAD (SE);) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Ansprüche 1,25,26 ---	1-20
Y	YOKOYAMA N: "Synthesis and structure-activity relationships of oxamic acid and acetic acid derivatives related to L-thyronine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 38, 1995, Seiten 695-707, XP002080908 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument ---	1-20
X	WO 00 59880 A (ABBOTT LAB) 12. Oktober 2000 (2000-10-12) Seite 4, Zeile 4 - Zeile 12; Ansprüche 1,11; Beispiele 85,241,256 ---	1-9, 11-13
P,X	WO 01 70687 A (FAESTE CHRISTIANE ;PERNERSTORFER JOSEF (DE); VOEHRINGER VERENA (DE) 27. September 2001 (2001-09-27) Beispiele; Ansprüche 1,2,14 ---	1-20
P,X	WO 01 72692 A (ESTEP KIMBERLY GAIL ;PFIZER PROD INC (US); ASPNES GARY ERIK (US);) 4. Oktober 2001 (2001-10-04) Seite 1, Zeile 4 - Zeile 12; Ansprüche 1,2 Seite 72 -----	1-9, 11-20

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 20 (teilweise)

Der vorliegende Anspruch 20 ist nicht klar und erfüllt die Erfordernisse des Artikels 6 PCT insofern nicht, als der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. Der funktionelle Ausdruck "Prodrugs" (siehe auch Seite 11, Zeilen 18-23) ermöglicht es einem Fachmann nicht, festzustellen, welche technischen Merkmale notwendig sind, um die genannte Funktion durchzuführen. Eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich ist daher unmöglich. Die Teile der Patentansprüche, die auf "Prodrugs" gerichtet sind, wurden nicht recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0051971 A	08-09-2000	AU 2457500 A	21-09-2000
		BR 0008701 A	26-12-2001
		EP 1157001 A1	28-11-2001
		WO 0051971 A1	08-09-2000
		NO 20014217 A	11-10-2001
		US 6326398 B1	04-12-2001
EP 0188351 A	23-07-1986	AT 61581 T	15-03-1991
		AU 577917 B2	06-10-1988
		AU 5221986 A	24-07-1986
		CA 1319148 A1	15-06-1993
		CN 86100894 A , B	03-09-1986
		DE 3678000 D1	18-04-1991
		DK 18586 A , B,	19-07-1986
		EP 0188351 A2	23-07-1986
		ES 551005 D0	01-11-1987
		ES 8800157 A1	01-01-1988
		FI 860229 A	19-07-1986
		GR 860122 A1	19-05-1986
		HU 40401 A2	28-12-1986
		IE 58867 B	17-11-1993
		IL 77605 A	09-02-1990
		JP 7103070 B	08-11-1995
		JP 61167643 A	29-07-1986
		KR 9311302 B1	29-11-1993
		NO 860159 A	21-07-1986
		NZ 214843 A	24-02-1989
		PH 22691 A	14-11-1988
		PT 81844 A , B	01-02-1986
		US 4826876 A	02-05-1989
		US 4910305 A	20-03-1990
		US 5061798 A	29-10-1991
		US 4766121 A	23-08-1988
		ZA 8600319 A	27-08-1986
		ZW 886 A1	13-05-1987
WO 0058279 A	05-10-2000	AU 4290800 A	16-10-2000
		BR 0009431 A	08-01-2002
		CZ 20013449 A3	12-12-2001
		WO 0058279 A1	05-10-2000
		EP 1165502 A1	02-01-2002
		NO 20014702 A	27-09-2001
WO 9857919 A	23-12-1998	US 5883294 A	16-03-1999
		AU 7823498 A	04-01-1999
		EP 0991618 A1	12-04-2000
		WO 9857919 A1	23-12-1998
WO 0039077 A	06-07-2000	AU 1885500 A	31-07-2000
		BR 9916851 A	16-10-2001
		CN 1337953 T	27-02-2002
		CZ 20012204 A3	14-11-2001
		EP 1144370 A2	17-10-2001
		WO 0039077 A2	06-07-2000
		NO 20012931 A	21-08-2001
WO 0059880 A	12-10-2000	AU 4194400 A	23-10-2000
		EP 1165505 A1	02-01-2002

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0059880 A		NO 20014767 A	30-11-2001
		WO 0059880 A1	12-10-2000
WO 0170687 A	27-09-2001	AU 6211301 A	03-10-2001
		WO 0170687 A1	27-09-2001
WO 0172692 A	04-10-2001	AU 3766501 A	08-10-2001
		WO 0172692 A1	04-10-2001
		US 2001051657 A1	13-12-2001